イジュド点滴静注 **25mg**

イジュド点滴静注 **300mg**

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略 3
1.5.2.3　臨床試験の概略 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況 3

図目次

図 1　開発の経緯図 4

1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項及びその補遺に示した。

1.5.2　開発の経緯

切除不能な肝細胞癌を予定効能又は効果とする本申請にかかるトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）の開発の経緯図は、本文書の文末に示した（図 1）。

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 2.3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、第 2 部 2.3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 2.3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、第 2 部 2.3.P.8 項に示した。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 2.4.1 項に示した。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 2.5.1.5 項及びその補遺に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

申請者は、トレメリムマブとデュルバルマブ（遺伝子組換え）又はその他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、複数の治験を進めている。肝細胞癌以外の開発については、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及び膀胱癌を対象とした臨床試験を実施中である。

図 1　　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
原薬	3.2.S.7	安定性	[redacted]																						
製剤	3.2.P.8	安定性																							
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験																							
	4.2.1.2	副次的薬理試験																							
	4.2.1.3	安全性薬理試験																							
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験																							
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書																							
	4.2.2.2	吸収																							
	4.2.2.3	分布																							
	4.2.2.4	代謝																							
	4.2.2.5	排泄																							
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）																							
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験																							

	CTD **項番号**	試験項目	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
毒性	4.2.3.1	単回投与毒性試験	■																						
	4.2.3.2	反復投与毒性試験																							
	4.2.3.3	遺伝毒性試験																							
	4.2.3.4	がん原性試験																							
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験																							
	4.2.3.6	局所刺激性試験																							
	4.2.3.7	その他の毒性試験																							
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D419CC00002																			◆10				◆8
	5.3.5.2.1	第 III 相試験 D4190C00022																	◆10					◆11	
	5.3.5.2.2	第 I 相試験 D4880C00010																◆5			■				

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　米国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　米国の添付文書の概要 4

1.6.1　外国における使用状況

2022 年 10 月 21 日現在、本剤は米国において承認されている。欧州においては承認申請中である。

1.6.2 米国の添付文書の概要

米国の添付文書の概要を表 1 に示す。なお、原文は企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>IMJUDO® (tremelimumab-actl) injection, for intravenous use</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1 効能・効果
1.1 肝細胞癌
切除不能な肝細胞癌の成人患者におけるデュルバルマブとの併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>2 用法・用量
2.1 推奨用量
IMJUDO の推奨用量を表 1 に示す。
IMJUDO を推奨どおりに希釈後、点滴で投与する［調整及び投与方法（2.3）参照］。
表 1 IMJUDO の推奨用量
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>IMJUDO の推奨用量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>切除不能な肝細胞癌</td><td><u>体重 30kg 以上の患者：</u>
• サイクル 1 の 1 日目に IMJUDO[1] を 300mg、続けてデュルバルマブ [2] 1,500mg を単独投与
• 継続して 4 週間ごとにデュルバルマブ 1,500mg を単独投与

<u>体重 30kg 未満の患者：</u>
• サイクル 1 の 1 日目に IMJUDO[1] を 4mg/kg、続けてデュルバルマブ [2] 20mg/kg を単独投与
• 継続して 4 週間ごとにデュルバルマブ 20mg/kg を単独投与</td><td>併用療法 1 サイクル終了後、病勢進行または許容できない毒性の発現までデュルバルマブを 4 週間ごとに単独投与する</td></tr>
</table>
[1] IMJUDO の投与は、デュルバルマブの投与前かつ同日に実施すること。
[2] デュルバルマブの投与情報については、デュルバルマブの添付文書を参照すること。</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>

2.2 副作用発現時の用量変更

減量は推奨されていない。一般に、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が発現した場合は休薬する。生命を脅かす（グレード 4）免疫介在性副作用が発現した場合、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が再発により全身的な免疫抑制治療が必要な場合、又は、副腎皮質ホルモン剤開始から 12 週間以内にプレドニゾン換算で 10mg/日以下に減量できない場合は、本剤を完全に中止する。

推奨用量の変更基準について表 2 に示す。

表 2 副作用発現時の用量変更の基準

<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度 [1]</th><th>用量変更</th></tr>
<tr><td colspan="3">免疫介在性副作用 ［警告及び使用上の注意（5.1）参照］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肺臓炎</td><td>グレード 2 の場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td rowspan="2">大腸炎</td><td>グレード 2 の場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td>腸管穿孔</td><td>グレードを問わない</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肝臓の腫瘍病変を伴わない肝炎</td><td>ALT 又は AST が ULN の 3 倍超～8 倍まで増加した場合
又は
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍まで増加した場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>ALT 又は AST が ULN の 8 倍超まで増加した場合
又は
ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td>肝臓の腫瘍病変を伴う肝炎 [3]</td><td>AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 1 倍超～3 倍を示し、UN の 5 倍超～10 倍まで増加した場合
又は
AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 3 倍超～5 倍を示し、ULN の 8 倍超～10 倍まで増加した場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国		
		AST 又は ALT が ULN の 10 倍超まで増加した場合 又は 総ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合	中止する
	内分泌障害	グレード 3 又は 4 の場合	重症度に応じて、臨床的に安定するまで休薬する、又は、中止する
	腎機能障害を伴う腎炎	グレード 2 又は 3 の血中クレアチニン増加の場合	休薬する [2]
		グレード 4 の血中クレアチニン増加の場合	中止する
	剥脱性皮膚炎	SJS、TEN 又は DRESS が疑われる場合	休薬する [2]
		SJS、TEN 又は DRESS が確認された場合	中止する
	心筋炎	グレード 2、3 又は 4 の場合	中止する
	神経学的毒性	グレード 2 の場合	休薬する [2]
		グレード 3 又は 4 の場合	中止する
	その他の副作用		
	注入に伴う反応 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 1 又は 2 の場合	注入を一時中断又は注入速度を下げる
		グレード 3 又は 4 の場合	中止する
	ALT＝アラニンアミドトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミドトランスフェラーゼ、DRESS＝好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、SJS＝スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN＝中毒性表皮壊死融解症、ULN＝基準値上限 [1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 に基づく。 [2] 副腎皮質ホルモン剤減量後に完全又は部分的に回復した（グレード0～1）患者では、本剤を再開する。副腎皮質ホルモン剤開始から12週間以内に完全若しくは部分的に回復しなかった場合、又は、副腎皮質ホルモン剤開始から12週間以内にプレドニゾン換算で10mg/日以下まで減量できなかった場合は、中止する。 [3] 肝臓の病変を伴う患者において、ベースライン時の AST 又は ALT が ULN 以下の場合は、肝臓の病変を伴わない肝炎に関する推奨事項に基づき、休薬又は中止する。		
禁忌	なし		
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 重篤かつ致命的な免疫介在性副作用** IMJUDO は、CTLA-4 によって誘導される T 細胞制御シグナルを遮断し、免疫応答の抑制を排除するモノクローナル抗体である。PD-L1 阻害剤であるデュルバルマブとの併用投与により、免疫介在性副作用を誘発する可能性がある。以下に記載する		

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	免疫介在性副作用は、起こりうる重篤の免疫介在性副作用や死に至る免疫介在性副作用をすべて網羅したものではない。 免疫介在性副作用は重度又は死に至ることがあり、あらゆる器官系や組織で発現する可能性がある。また、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与開始後、あらゆる時期に発現する可能性がある。通常は治療中に発現するが、IMJUDO 及び／又はデュルバルマブを中止した後にも発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用を安全に行うにあたっては、免疫介在性副作用を早期に発見し、管理することが不可欠である。基礎にある免疫介在性副作用の臨床的現れの可能性がある症状及び徴候がないか、患者を観察すること。ベースライン時および各薬剤の投与前に、肝酵素、クレアチニン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）値、甲状腺機能等の臨床化学物質の評価を行うこと。適宜、専門医のコンサルテーションを含め、医学的管理を速やかに開始すること。 IMJUDO とデュルバルマブの併用投与を中断又は中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。一般に、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止する必要がある場合は、グレード 1 以下に改善するまで全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する（プレドニゾン換算で 1～2mg/kg）。グレード 1 以下に改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減し続ける。副腎皮質ホルモン剤では免疫介在性副作用がコントロールできない患者には、他の全身用免疫抑制剤の投与を検討する。 必ずしも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要としない副作用（内分泌障害及び皮膚反応等）に関する毒性管理ガイドラインを以下に記載する。 <u>免疫介在性肺臓炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により免疫介在性肺臓炎が発現し、死に至る場合がある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.3%（388 例中 5 例）に免疫介在性肺臓炎が発現し、この中には致死的（0.3%）及びグレード 3（0.2%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。5 例中 3 例で回復し、1 例で投与を中止した。免疫介在性肺臓炎を発現したすべての患者が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 4 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）、1 例（5 例中 1 例）は、他の免疫抑制剤を必要とした。 <u>免疫介在性大腸炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用により、しばしば下痢を伴う免疫介在性大腸炎が発現することがある。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の免疫介在性大腸炎を発現した患者に、サイトメガロウイルス（CMV）感染／再活性化が報告されている。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の大腸炎の症例では、他の原因を除外するために感染症の再検査を行うこと。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 6%（388 例中 23 例）に免疫介在性大腸炎又は下痢が発現し、この中には、グレード 3（3.6%）の免疫介在性大腸炎が含まれていた。23 例中 22 例で回復し、5 例で投与を中止した。免疫介在性大腸炎を発現したすべての患者が副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、23 例中 20 例が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を受けた。また、3 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。 腸管穿孔は、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与に係る他の試験で確認されている <u>免疫介在性肝炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用により免疫介在性肝炎が発現し、死に至る場合がある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 7.5%（388 例中 29 例）に免疫介在性肝炎が発現し、この中には致死的（0.8%）、グレード 4（0.3%）及びグレード 3（4.1%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。29 例中 12 例で回復し、9 例で投与を中止した。免疫介在性肝炎を発現した 29 例すべての患者において、全身性副腎皮質ホルモン剤とともに高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、8 例（29 例中 8 例）は他の免疫抑制剤を必要とした。 <u>免疫介在性内分泌障害</u> *副腎機能不全：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、原発性又は続発性副腎機能不全が発現することがある。グレード 2 以上の副腎機能不全には、臨床的に適切な場合、ホルモン補充療法を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.5%（388 例中 6 例）に免疫介在性副腎機能不全が発現し、この中にはグレード 3（0.3%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。6 例中 2 例で回復した。副腎機能保全を発現した 6 例すべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 *下垂体炎：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、下垂体炎が発現することがある。下垂体炎は圧排効果に伴う頭痛、羞明、視野狭窄等の急性症状を呈することがあり、下垂体機能低下症を引き起こすこともある。臨床的に適切な場合、ホルモン補充療法を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%（388 例中 4 例）に免疫介在性下垂体炎／下垂体機能低下症が発現し、4 例中 2 例で回復した。下垂体機能低下症を発現した患者のうち 3 例が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、2 例は他の免疫抑制剤を必要とした。 *甲状腺障害：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性甲状腺障害が発現することがある。甲状腺炎は、内分泌障害を伴うこともあれば伴わないこともある。甲状腺機能亢進症発症後に甲状腺機能低下症への移行が認められる場合もある。甲状腺機能低下症に対してホルモン補充療法を開始し、また、臨床的必要性に応じて甲状腺機能亢進症の医学的管理を行う。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 *甲状腺炎：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.5%（388 例中 6 例）に免疫介在性甲状腺炎が発現し、6 例中 2 例で回復した。免疫介在性甲状腺炎を発現した患者のうち、2 例（6 例中 2 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、免疫介在性甲状腺炎を発現したすべての患者において、ホルモン補充療法、チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗薬、β 遮断薬等の他の治療を必要とした。 *甲状腺機能亢進症：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 4.6%（388 例中 18 例）に免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現し、この中にはグレード 3（0.3%）の免疫介在性甲状腺機能亢進症が含まれていた。18 例中 5 例で回復した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現した患者のうち、2 例（18 例中 2 例）が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とし、17 例がチアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗剤、β 遮断剤等の他の治療を必要とした。 *甲状腺機能低下症：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 11%（388 例中 42 例）に免疫介在性甲状腺機能低下症が発現し、42 例中 5 例で回復した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現した患者のうち、1 例が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とし、42 例すべての患者がチアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗剤、β 遮断剤等の他の治療を必要とした。 *1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを伴うことがある）：*高血糖又は糖尿病の他の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。臨床的必要性に応じてインスリン投与を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 2 例（0.5%、388 例中 2 例）において、インスリン治療を必要とする高血糖事象が発現し、最終フォローアップ時点で回復していなかった。 腎機能障害を伴う免疫介在性腎炎

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性腎炎が発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%（388 例中 4 例）に免疫介在性腎炎が発現し、この中にはグレード 3（0.5%）の免疫介在性腎炎が含まれていた。4 例中 3 例で回復し、2 例で投与を中止した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現したすべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 3 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 免疫介在性の皮膚反応 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性発疹又は皮膚炎が発現することがある。CTLA-4 および PD-1/L-1 阻害抗体薬の投与に伴い、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、中毒性表皮壊死症（TEN）などの剥離性皮膚炎が認められている。剥脱性ではない軽度～中等度の発疹の治療には、局所用皮膚軟化剤及び／又は局所用副腎皮質ホルモン剤が適切な場合がある。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 4.9%（388 例中 19 例）に免疫介在性発疹又は皮膚炎が発現し、この中にはグレード 4（0.3%）及びグレード 3（1.5%）の免疫介在性発疹又は皮膚炎が含まれていた。19 例中 13 例で回復し、2 例で投与を中止した。免疫介在性発疹又は皮膚炎を発現したすべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 12 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、1 例は他の免疫抑制剤の投与を受けた。 免疫介在性膵炎 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性膵炎が発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 2.3%（388 例中 9 例）に免疫介在性膵炎が発現し、この中にはグレード 4（0.3%）及びグレード 3（1.5%）の免疫介膵炎が含まれていた。9 例中 6 例で回復した。免疫介在性膵炎を発現した 9 例すべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 7 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 その他の免疫介在性副作用 次の臨床的に重要な免疫介在性副作用が、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%未満で発現、又は、他の免疫チェックポイント阻害抗体薬を使用した患者の 1%未満で発現したことが報告された。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	心血管系：心筋炎、心膜炎、血管炎。 ***神経系：***髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症（増悪を含む）、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、自己免疫性ニューロパチー。 ***眼：***ぶどう膜炎、虹彩炎及びその他の眼の炎症性毒性が発現することがある。また、網膜剥離を伴う症例もある。失明を含むさまざまなグレードの視力障害が発現する可能性がある。ぶどう膜炎が他の免疫介在性の副作用に伴って発現する場合は、フォークト・小柳・原田様症候群を考慮すること。フォークト・小柳・原田様症候群は、永続的な視力喪失のリスクを低減させるために全身性ステロイド剤による治療が必要な場合がある。 ***胃腸：***胃炎、十二指腸炎。 ***筋骨格系および結合組織障害：***筋炎／多発性肺炎、横紋筋融解症とそれに伴う後遺症（腎不全、関節炎、リウマチ性多発筋痛を含む）。 ***内分泌：***副甲状腺機能低下症。 ***その他（血液／免疫）：***溶血性貧血、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織球症、全身性炎症反応症候群、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）、サルコイドーシス及び免疫性血小板減少症。 **5.2 注入に伴う反応** IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により重度又は生命を脅かす注入に伴う反応があらわれることがある。 注入に伴う反応の徴候及び症状がないか観察すること。副作用の程度に応じて IMJUDO 及びデュルバルマブの注入を一時中断する、注入速度を下げる、又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。グレード 1 又は 2 の注入に伴う反応に対して、次回投与時より前投薬の実施を考慮すること。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者のうち 10 例（2.6%）に注入に伴う反応が発現した。 **5.3 胚・胎児毒性** 動物試験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物試験においては、CTLA-4 阻害に伴い流産の発生率が上昇した。 妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。妊娠可能な女性患者に対しては、IMJUDO の投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること*［特定の患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
副作用	**6 副作用** 以下の副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察している。 • 免疫介在性の副作用*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。 • 注入に伴う反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。 **6.1 臨床試験で認められた副作用** 臨床試験が実施される状況は多岐にわたり、ある医薬品の臨床試験でみられた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で得られた発現率と直接比較可能なものではなく、また、臨床現場でみられる発現率を反映していないことがある。 <u>肝細胞癌</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与における安全性は、切除不能な肝細胞癌を有する計 388 例の患者が参加した HIMALAYA 試験（多施設共同無作為化非盲検試験）において評価された*［臨床試験（14.1）参照］*。患者には、IMJUDO 300mg 及びデュルバルマブ 1,500mg を単回静脈内注射により同日に併用投与し、その後 4 週間ごとにデュルバルマブを投与するか、ソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回経口投与した。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 41%に、重篤な副作用が発現した。1%を超える患者に発現した重篤な副作用は、出血（6%）、下痢（4%）、敗血症（2.1%）、肺炎（2.1%）、発疹（1.5%）、嘔吐（1.3%）、急性腎障害（1.3%）、および貧血（1.3%）であった。死亡に至った副作用は IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 8%に発現し、この中には死亡（1%）、頭蓋内出血（0.5%）、心停止（0.5%）、肺臓炎（0.5%）、肝不全（0.5%）および免疫介在性肝炎（0.5%）が含まれていた。主な副作用（20%以上の患者に発現）は、発疹、下痢、疲労、そう痒症、筋骨格痛、腹痛であった。 患者の 14%が副作用のために投与を中止した。中止に至った主な副作用（1%以上）は、出血（1.8%）、下痢（1.5%）、AST 増加（1%）及び肝炎（1%）であった。 患者の 35%が副作用のために投与を中断又は遅延した。患者の 1%以上において認められた投与の中断又は遅延に至った副作用は、ALT 増加（3.6%）、下痢（3.6%）、発疹（3.6%）、アミラーゼ増加（3.4%）、AST 増加（3.1%）、リパーゼ増加（2.8%）、肺炎（1.5%）、肝炎（1.5%）、発熱（1.5%）、貧血（1.3%）、血小板減少（1%）、甲状腺機能亢進（1%）、肺臓炎（1%）、血液クレアチニン増加（1%）等であった。 HIMALAYA 試験において IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者に発現した副作用の要約を表 4 に示す。

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
表 4 HIMALAYA 試験において 10%以上の患者で発現した副作用
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">IMJUDO 及び
デュルバルマブ
N=388</th><th colspan="2">ソラフェニブ
N=374</th></tr>
<tr><th>副作用</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th></tr>
<tr><td colspan="5">胃腸障害</td></tr>
<tr><td>下痢 [1]</td><td>27</td><td>6</td><td>45</td><td>4.3</td></tr>
<tr><td>腹痛 [1]</td><td>20</td><td>1.8</td><td>24</td><td>4</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>12</td><td>0</td><td>14</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">皮膚および皮膚組織障害</td></tr>
<tr><td>発疹 [1]</td><td>32</td><td>2.8</td><td>57</td><td>12</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>23</td><td>0</td><td>6</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">代謝および栄養障害</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>17</td><td>1.3</td><td>18</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td colspan="5">一般・全身障害および投与部位の状態</td></tr>
<tr><td>疲労 [1]</td><td>26</td><td>3.9</td><td>30</td><td>6</td></tr>
<tr><td>発熱 [1]</td><td>13</td><td>0.3</td><td>9</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">精神障害</td></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>10</td><td>0.3</td><td>4.3</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">内分泌障害</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症 [1]</td><td>14</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">筋骨格系および結合組織障害</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国

筋肉痛 [1]	22	2.6	17	0.8

[1] 複数の関連用語を含む。

HIMALAYA 試験において IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者に認められた臨床検査値異常の要約を表 5 に示す。

表 5 HIMALAYA 試験において 20%以上の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化

	IMJUDO 及びデュルバルマブ		ソラフェニブ	
臨床検査値異常	**全グレード [1] (%) [2]**	**グレード 3 [1] 又は 4 (%) [2]**	**全グレード [1] (%) [2]**	**グレード 3 [1] 又は 4 (%) [2]**
生化学的検査				
アスパラギン酸アミドトランスフェラーゼ増加	63	27	55	21
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56	18	53	12
ナトリウム減少	46	15	40	11
ビリルビン増加	41	8	47	11
アルカリフォスファターゼ減少	41	8	44	5
グルコース増加	39	14	29	4
カルシウム減少	34	0	43	0.3
アルブミン減少	31	0.5	37	1.7
カリウム増加	28	3.8	21	2.6
クレアチニン減少	21	1.3	15	0.9
血液学的検査				

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	<table><tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>52</td><td>4.8</td><td>40</td><td>6</td></tr><tr><td>リンパ球数減少</td><td>41</td><td>11</td><td>39</td><td>10</td></tr><tr><td>血小板数減少</td><td>29</td><td>1.6</td><td>35</td><td>3.1</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>20</td><td>0.8</td><td>30</td><td>1.1</td></tr></table> [1] NCI CTCAE version 4.03 に基づきグレード評価を行った。 [2] 各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の臨床検査値の測定が可能であった患者数（IMJUDO 及びデュルバルマブ併用群：367～378 例、ソラフェニブ投与群 344～352 例）に基づいている。
特定の患者集団への投与	**8 特定の患者集団への投与** **8.1 妊娠** リスクの要約 動物実験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。妊娠中における IMJUDO の投与に関し、利用可能なデータはない。動物試験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物試験においては、CTLA-4 阻害剤が胎児における免疫介在性疾患発現及び胎児死亡のリスクを増加させる可能性があることが認められた（*データを参照*）。 ヒト免疫グロブリン G2（IgG2）は胎盤を通過することが知られている。したがって、IMJUDO は母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。 米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠における主な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。 データ *動物データ* 生殖試験において、妊娠中のカニクイザルに対し、器官形成期から分娩までの期間にトレメリムマブを投与した場合、推奨用量 300mg の 31 倍以上の曝露量（AUC に基づく）において母体毒性及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。CTLA-4 は、母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要な役割を果たすことが知られている。マウス妊娠モデルにおいて、CTLA-4 阻害により再吸収が増加するとともに、胎児死亡が増加することが示されている。CTLA-4 ヘテロ接合体（CTLA-4+/-）の遺伝子操作マウスを交配した場合、CTLA-4+/-の子供と CTLA-4 を欠損した子供（ホモ接合体陰性、CTLA-4-/-）が生まれ、出生時は健康であるように見受けられたものの、CTLA-4-/-ホモ接合体陰性の子供はリンパ球数増加症の兆候を示し、多臓器組織

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	破壊により 3～4 週齢までに死亡した。その作用機序から、トレメリムマブの胎児への暴露は、免疫介在性疾患の発現又は正常な免疫反応の変化のリスクを増加する可能性がある。 **8.2 授乳** リスクの要約 トレメリムマブのヒト母乳中への移行や、母乳を与えられた幼児への影響、あるいは母乳産生への影響に関する情報はない。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。母乳栄養児における、トレメリムマブの消化器官への局所的な曝露及び全身への限定的な曝露の影響は不明である。母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、女性に対し、IMJUDO の投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は授乳を中止するよう指導すること。授乳に関する推奨事項については、IMJUDO と併用投与する薬剤の処方情報を参照すること。 **8.3 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性** トレメリムマブを妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。 妊娠検査 妊娠可能な女性患者に対し、IMJUDO を投与する前に妊娠の有無を確認すること。 避妊 妊娠可能な女性患者に対し、IMJUDO の治療中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること。推奨避妊期間については、IMJUDO と併用投与する薬剤の処方情報を参照すること。 **8.4 小児への投与** 小児患者におけるトレメリムマブの安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5 高齢者への投与** IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた切除不能な肝細胞癌を有する患者 393 例中、50%が 65 歳以上、13%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者及び若年の成人患者間において、安全性又は有効性について臨床的に意味のある差は認められなかった。
備考	2022 年 10 月発行

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use IMJUDO safely and effectively. See full prescribing information for IMJUDO.

IMJUDO® (tremelimumab-actl) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2022

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
IMJUDO is a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blocking antibody indicated in combination with durvalumab, for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). (1.1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Administer IMJUDO as an intravenous infusion over 60 minutes after dilution. (2.3)
- uHCC:
  - Weight 30 kg and more: IMJUDO 300 mg as a single dose in combination with durvalumab 1,500 mg at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab as a single agent every 4 weeks (2.1)
  - Weight less than 30 kg: IMJUDO 4 mg/kg as a single dose in combination with durvalumab 20 mg/kg at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab as a single agent every 4 weeks (2.1)
- See full Prescribing Information for preparation and administration instructions and dosage modifications for adverse reactions.

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
- Injection: 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)
- Injection: 300 mg/15 mL (20 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Immune-Mediated Adverse Reactions (5.1)
  - Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue, including the following: immune-mediated pneumonitis, immune-mediated colitis, immune-mediated hepatitis, immune-mediated endocrinopathies, immune-mediated dermatologic adverse reactions, immune-mediated nephritis with renal dysfunction and immune-mediated pancreatitis.
  - Monitor for early identification and management. Evaluate liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone level and thyroid function at baseline and before each dose.
  - Withhold or permanently discontinue based on severity and type of reaction.
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue treatment based on the severity of the reaction. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with uHCC are rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain. Most common laboratory abnormalities (≥ 40%) of patients with uHCC are AST increased, ALT increased, hemoglobin decreased, sodium decreased, bilirubin increased, alkaline phosphatase increased, and lymphocytes decreased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Issued: 10/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Hepatocellular Carcinoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage for Unresectable Hepatocellular Carcinoma
2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.3 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions
5.2 Infusion-Related Reactions
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Hepatocellular Carcinoma (HCC)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hepatocellular Carcinoma

IMJUDO in combination with durvalumab is indicated for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Unresectable Hepatocellular Carcinoma

The recommended dosage of IMJUDO is presented in Table 1.

Administer IMJUDO as an intravenous infusion after dilution as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 1. Recommended dosage of IMJUDO

Indication	**Recommended IMJUDO Dosage**	**Duration of Therapy**
uHCC	Patients with a body weight of 30 kg and more: • A single dose of IMJUDO[1] 300 mg followed by durvalumab[2] 1,500 mg at Day 1 of Cycle 1; • Continue durvalumab 1,500 mg as a single agent every 4 weeks Patients with a body weight of less than 30 kg: • A single dose of IMJUDO[1] 4 mg/kg followed by durvalumab[2] 20 mg/kg at Day 1 of Cycle 1; • Continue durvalumab 20 mg/kg as a single agent every 4 weeks	After Cycle 1 of combination therapy, administer durvalumab as a single agent every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity

[1] Administer IMJUDO prior to durvalumab on the same day.

[2] Refer to the Prescribing Information for durvalumab dosing information

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction for treatment is recommended. In general, withhold treatment regimen for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue treatment regimen for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks of initiating corticosteroids.

Recommended treatment modifications are presented in Table 2.

Table 2. Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity[1]	Dosage Modification
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Intestinal perforation	Any grade	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver	ALT or AST increases to more than 3 and up to 8 times the ULN or total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold[2]
	ALT or AST increases to more than 8 times ULN or total bilirubin increases to more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis with tumor involvement of the liver[3]	AST or ALT is more than 1 and up to 3 times ULN at baseline and increases to more	Withhold[2]

Adverse Reaction	Severity[1]	Dosage Modification
	than 5 and up to 10 times ULN or AST or ALT is more than 3 and up to 5 times ULN at baseline and increases to more than 8 and up to 10 times ULN	
	AST or ALT increases to more than 10 times ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies	Grade 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity
Nephritis with Renal Dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold[2]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold[2]
	Confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3, or 4	Permanently discontinue
Neurological Toxicities	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS = Stevens Johnson Syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit normal

[1] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

[2] Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of initiating steroids or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg of prednisone or less per day (or equivalent) within 12 weeks of initiating corticosteroids.

[3] If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue durvalumab based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

2.3 Preparation and Administration

Preparation

- Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration. Discard if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed.
- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume from the vial(s) of IMJUDO and transfer into an intravenous bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The maximum final concentration of the diluted solution should not exceed 10 mg/mL. The total volume of diluent for use with each dose and patient weight is presented in Table 3.
- Discard partially used or empty vial(s) of IMJUDO.

Table 3. IMJUDO Infusion Conditions

Dose	Patient Weight	Maximum diluent volume
300 mg	≥ 30 kg	150 mL
4 mg/kg	< 30 kg	80 mL

Storage of Diluted IMJUDO

- IMJUDO does not contain a preservative. Administer infusion solution immediately once prepared. If infusion solution is not administered immediately and needs to be stored, the total time from preparation to the start of administration should not exceed:
    - 24 hours in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
    - 24 hours at room temperature up to 30°C (86°F)
- Do not freeze.
- Do not shake.

Administration

- Administer IMJUDO infusion solution intravenously over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron filter.
- Observe patient for 60 minutes following completion of IMJUDO infusion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Then administer durvalumab as a separate intravenous infusion over 60 minutes on the same day.
- Use separate infusion bags and filters for each infusion.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) or 300 mg/15 mL (20 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

IMJUDO is a monoclonal antibody that blocks T-cell inhibitory signals induced by the CTLA-4 pathway, thereby removing inhibition of the immune response. In combination with durvalumab, a PD-L1 inhibitor, these drugs have the potential for induction of immune-mediated adverse reactions. Immune-mediated adverse reactions listed herein may not be inclusive of all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue. Immune-mediated adverse reactions can occur at any time after starting IMJUDO in combination with durvalumab. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of IMJUDO and/or durvalumab.

Early identification and management of immune-mediated adverse reactions are essential to ensure safe use of IMJUDO in combination with durvalumab. Monitor for signs and symptoms that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate clinical chemistries including liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, and thyroid function at baseline and before each dose. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue IMJUDO and durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. In general, if combination of IMJUDO and durvalumab requires interruption or discontinuation, administer systemic corticosteroid therapy (1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement to Grade 1 or less. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider administration of other systemic immunosuppressants in patients whose immune-mediated adverse reactions are not controlled with corticosteroid therapy.

Toxicity management guidelines for adverse reactions that do not necessarily require systemic steroids (e.g., endocrinopathies and dermatologic reactions) are discussed below.

Immune-Mediated Pneumonitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated pneumonitis, which may be fatal.

Immune-mediated pneumonitis occurred in 1.3% (5/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including fatal (0.3%) and Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Events resolved in 3 of

the 5 patients and resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in all patients, of these 4 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient (1/5) required other immunosuppressants.

Immune-Mediated Colitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated colitis that is frequently associated with diarrhea. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

Immune-mediated colitis or diarrhea occurred in 6% (23/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (3.6%) adverse reactions. Events resolved in 22 of the 23 patients and resulted in permanent discontinuation in 5 patients. All patients received systemic corticosteroids, and 20 of the 23 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Three patients also received other immunosuppressants.

Intestinal perforation has been observed in other studies of IMJUDO in combination with durvalumab.

Immune-Mediated Hepatitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated hepatitis, which may be fatal.

Immune-mediated hepatitis occurred in 7.5% (29/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including fatal (0.8%), Grade 4 (0.3%), and Grade 3 (4.1%) adverse reactions. Events resolved in 12 of the 29 patients and resulted in permanent discontinuation in 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 29 patients and all 29 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Eight patients (8/29) required other immunosuppressants.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency: IMJUDO in combination with durvalumab can cause primary or secondary adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in all 6 patients and of these, 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Hypophysitis: IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field cuts. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate symptomatic treatment including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 2 of the 4 patients. Systemic corticosteroids were required in 3 patients and of these, 1 patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Two patients also required endocrine therapy.

Thyroid Disorders: IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone replacement therapy for hypothyroidism or institute medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Withhold or discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Thyroiditis: Immune-mediated thyroiditis occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in 2 patients (2/6) with immune-mediated thyroiditis, of these 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy including hormone replacement therapy, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker.

Hyperthyroidism: Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 4.6% (18/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 15 of the 18 patients. Two patients (2/18) required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Seventeen patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

Hypothyroidism: Immune-mediated hypothyroidism occurred in 11% (42/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 5 of the 42 patients. One patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

Type 1 Diabetes Mellitus, Which Can Present with Diabetic Ketoacidosis: Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Two patients (0.5%, 2/388) had events of hyperglycemia requiring insulin therapy that had not resolved at last follow-up.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated nephritis.

Immune-mediated nephritis occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Events resolved in 3 of the 4 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated nephritis, of these 3 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Immune-Mediated Dermatology Reactions

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated rash or dermatitis. Exfoliative dermatitis, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), has occurred with CTLA-4 and PD-1/L-1 blocking antibodies. Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated rash or dermatitis occurred in 4.9% (19/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 13 of the 19 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated rash or dermatitis, of these 12 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient received other immunosuppressants.

Immune-Mediated Pancreatitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated pancreatitis.

Immune-mediated pancreatitis occurred in 2.3% (9/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 6 of the 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 9 patients and of these, 7 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% each in patients who received IMJUDO in combination with durvalumab or were reported with the use of other immune-checkpoint inhibitors.

Cardiac/vascular: Myocarditis, pericarditis, vasculitis.

Nervous system: Meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barré syndrome, nerve paresis, autoimmune neuropathy.

Ocular: Uveitis, iritis, and other ocular inflammatory toxicities can occur. Some cases can be associated with retinal detachment. Various grades of visual impairment to include blindness can occur. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome, as this may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

Gastrointestinal: Gastritis, duodenitis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Myositis/polymyositis, rhabdomyolysis and associated sequelae including renal failure, arthritis, polymyalgia rheumatica.

Endocrine: Hypoparathyroidism.

Other (hematologic/immune): Hemolytic anemia, aplastic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), sarcoidosis, and immune thrombocytopenia.

5.2 Infusion-Related Reactions

IMJUDO in combination with durvalumab can cause severe or life-threatening infusion-related reactions.

Monitor for signs and symptoms of infusion-related reactions. Interrupt, slow the rate of, or permanently discontinue IMJUDO and durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. For Grade 1 or 2 infusion-related reactions, consider using pre-medications with subsequent doses.

Infusion-related reactions occurred in 10 (2.6%) patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, CTLA-4 blockade is associated with higher incidence of pregnancy loss.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose of IMJUDO *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Hepatocellular Carcinoma

The safety of IMJUDO administered in combination with durvalumab was evaluated in a total of 388 patients with uHCC in HIMALAYA, a randomized, open-label, multicenter study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received IMJUDO 300 mg administered as a single intravenous infusion in combination with durvalumab 1,500 mg on the same day, followed by durvalumab every 4 weeks or sorafenib 400 mg given orally twice daily.

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients who received IMJUDO in combination with durvalumab. Serious adverse reactions in > 1% of patients included hemorrhage (6%), diarrhea (4%),

sepsis (2.1%), pneumonia (2.1%), rash (1.5%), vomiting (1.3%), acute kidney injury (1.3%), and anemia (1.3%). Fatal adverse reactions occurred in 8% of patients who received IMJUDO in combination with durvalumab, including death (1%), hemorrhage intracranial (0.5%), cardiac arrest (0.5%), pneumonitis (0.5%), hepatic failure (0.5%), and immune-mediated hepatitis (0.5%). The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain.

Permanent discontinuation of the treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 14% of patients; the most common adverse reactions leading to treatment discontinuation (≥ 1%) were hemorrhage (1.8%), diarrhea (1.5%), AST increased (1%), and hepatitis (1%).

Dosage interruptions or delay of the treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 35% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption or delay in ≥ 1% of patients included ALT increased (3.6%), diarrhea (3.6%), rash (3.6%), amylase increased (3.4%), AST increased (3.1%), lipase increased (2.8%), pneumonia (1.5%), hepatitis (1.5%), pyrexia (1.5%), anemia (1.3%), thrombocytopenia (1%), hyperthyroidism (1%), pneumonitis (1%), and blood creatinine increased (1%).

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMJUDO in combination with durvalumab in the HIMALAYA study.

Table 4. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% Patients in the HIMALAYA study

	IMJUDO and Durvalumab (N=388)		**Sorafenib (N=374)**	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea[1]	27	6	45	4.3
Abdominal pain[1]	20	1.8	24	4
Nausea	12	0	14	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[1]	32	2.8	57	12
Pruritus	23	0	6	0.3
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	1.3	18	0.8
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[1]	26	3.9	30	6

	IMJUDO and Durvalumab (N=388)		Sorafenib (N=374)	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Pyrexia[1]	13	0.3	9	0.3
Psychiatric disorders				
Insomnia	10	0.3	4.3	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[1]	14	0	6	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[1]	22	2.6	17	0.8

[1] Represents a composite of multiple related terms.

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in patients treated with IMJUDO in combination with durvalumab in the HIMALAYA study.

Table 5. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients in the HIMALAYA study

	IMJUDO and Durvalumab		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**
Chemistry				
Aspartate Aminotransferase increased	63	27	55	21
Alanine Aminotransferase increased	56	18	53	12
Sodium decreased	46	15	40	11
Bilirubin increased	41	8	47	11
Alkaline Phosphatase increased	41	8	44	5
Glucose increased	39	14	29	4

	IMJUDO and Durvalumab		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**
Calcium decreased	34	0	43	0.3
Albumin decreased	31	0.5	37	1.7
Potassium increased	28	3.8	21	2.6
Creatinine increased	21	1.3	15	0.9
Hematology				
Hemoglobin decreased	52	4.8	40	6
Lymphocytes decreased	41	11	39	10
Platelets decreased	29	1.6	35	3.1
Leukocytes decreased	20	0.8	30	1.1

[1] Graded according to NCI CTCAE version 4.03.
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMJUDO with durvalumab (range: 367-378) and sorafenib (range: 344-352).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of IMJUDO in pregnant women. In animal studies, CTLA-4 blockade is associated with increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus and fetal death (*see Data*).

Human immunoglobulin G2 (IgG2) is known to cross the placental barrier; therefore, IMJUDO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In reproduction studies, administration of tremelimumab-actl to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis through delivery was not associated with maternal toxicity or effects on embryo-fetal development at exposure levels approximately 31-times higher than those observed at a recommended dose of 300 mg (based on AUC). CTLA-4 plays a role in maintaining maternal immune tolerance to the fetus to preserve pregnancy and in immune regulation of the newborn. In a murine model of pregnancy, CTLA-4 blockade resulted in increased resorptions and reduced live fetuses. Mated genetically engineered mice heterozygous for CTLA-4 (CTLA-4+/-) gave birth to CTLA-4+/- offspring and offspring deficient in CTLA-4 (homozygous negative, CTLA-4-/-) that appeared healthy at birth. The CTLA-4-/- homozygous negative offspring developed signs of a lymphoproliferative disorder and died by 3 to 4 weeks of age with multiorgan tissue destruction. Based on its mechanism of action, fetal exposure to tremelimumab-actl may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tremelimumab-actl in human milk, its effects on a breastfed child, or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMJUDO are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for agents administered in combination with IMJUDO for breastfeeding recommendations, as appropriate.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with IMJUDO.

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMJUDO for recommended contraception duration, as appropriate

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of tremelimumab-actl have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 393 patients with uHCC treated with IMJUDO in combination with durvalumab, 50% of patients were 65 years or older and 13% of patients were 75 years or older. No overall differences in safety or efficacy of IMJUDO have been observed between patients 65 years or older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Tremelimumab-actl, a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blocking human IgG2 monoclonal antibody, is produced by recombinant DNA technology in NS0 cell suspension culture and has a molecular weight of 149 kDa.

IMJUDO (tremelimumab-actl) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial for intravenous infusion after dilution. IMJUDO contains tremelimumab-actl at a concentration of 20 mg/mL in either a 25 mg/1.25 mL or a 300 mg/15 mL single-dose vial.

Each mL contains 20 mg of tremelimumab-actl, and edetate disodium (0.09 mg), histidine (0.68 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (3.3 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), trehalose (76 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CTLA-4 is a negative regulator of T-cell activity. Tremelimumab-actl is a monoclonal antibody that binds to CTLA-4 and blocks the interaction with its ligands CD80 and CD86, releasing CTLA-4-mediated inhibition of T-cell activation. In synergistic mouse tumor models, blocking CTLA-4 activity resulted in decreased tumor growth and increased proliferation of T cells in tumors.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of tremelimumab-actl have not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of tremelimumab-actl was studied in patients with other solid tumors following administration of doses 1 mg/kg, 3 mg/kg, and 10 mg/kg (1- to 10-times the approved recommended dosage) administered once every 4 weeks for 4 doses. The pharmacokinetics of tremelimumab-actl as a single dose of 300 mg were evaluated in patients with HCC.

The AUC of tremelimumab-actl increased proportionally from 1 mg/kg to 10 mg/kg every 4 weeks (1 to 10-times the approved recommended dosage) and steady state was achieved at approximately 12 weeks.

Distribution

The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) of tremelimumab-actl for central (V1) and peripheral (V2) volume of distribution was 3.45 (24%) and 2.66 (34%) L, respectively.

Elimination

The geometric mean (CV%) terminal half-life of tremelimumab-actl was 16.9 days (19%) after a single dose and 18.2 days (19%) during steady state. The geometric mean (CV%) clearance of tremelimumab-actl was 0.286 L/day (32%) after a single dose and 0.263 L/day (32%) during steady state.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of tremelimumab-actl based on body weight (34 to149 kg), age (18 to 87 years), sex, race (White, Black, Asian, Native Hawaiian, Pacific Islander, or American Indian), serum albumin levels (0.3 to 396 g/L), lactate dehydrogenase levels (12 to 5570 U/L), soluble PD-L1 (67 to 349 pg/mL), organ dysfunction including mild to moderate renal impairment (CLcr 30 to 89 mL/min), and mild to moderate hepatic impairment (bilirubin < 3 x ULN and any AST).

The effect of severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min) or severe hepatic impairment (bilirubin > 3 x ULN and any AST) on the pharmacokinetics of tremelimumab-actl is unknown.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of tremelimumab-actl.

In the HIMALAYA study, of the 182 patients who were treated with a single dose of tremelimumab-actl in combination with durvalumab once in every 4 weeks therapy and evaluable for the presence of ADAs against tremelimumab-actl at predose week 0 and week 4, 11% (20/182) of patients tested positive for anti-tremelimumab-actl antibodies. Among the 20 patients who tested positive for ADAs 40% (8/20) tested positive for neutralizing antibodies against tremelimumab-actl. There was no identified clinically significant effect of anti-tremelimumab antibodies on the pharmacokinetics or safety of tremelimumab-actl; however, the effect of ADAs and neutralizing antibodies on the effectiveness of tremelimumab-actl is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic and genotoxic potential of tremelimumab-actl have not been evaluated.

Animal fertility studies have not been conducted with tremelimumab-actl.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hepatocellular Carcinoma (HCC)

The efficacy of IMJUDO in combination with durvalumab was evaluated in the HIMALAYA study (NCT03298451), a randomized (1:1:1), open-label, multicenter study in patients with confirmed uHCC who had not received prior systemic treatment for HCC. Patients were randomized to one of two investigational arms (IMJUDO plus durvalumab or durvalumab) or sorafenib. Study treatment consisted of IMJUDO as a one-time single intravenous infusion of 300 mg in combination with durvalumab 1,500 mg on the same day, followed by durvalumab every 4 weeks; durvalumab 1,500 mg every 4 weeks (an unapproved regimen for uHCC); or sorafenib 400 mg given orally twice daily, until disease progression or unacceptable toxicity. The efficacy assessment of IMJUDO is based on patients randomized to the IMJUDO plus durvalumab arm versus the sorafenib arm. Randomization was stratified by macrovascular

invasion (MVI) (yes or no), etiology of liver disease (hepatitis B virus vs. hepatitis C virus vs. others) and ECOG performance status (0 vs. 1).

The study enrolled patients with BCLC Stage C or B (not eligible for locoregional therapy). The study excluded patients with co-infection of viral hepatitis B and hepatitis C; active or prior documented gastrointestinal (GI) bleeding within 12 months; ascites requiring non-pharmacologic intervention within 6 months; hepatic encephalopathy within 12 months before the start of treatment; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders. Esophagogastroduodenoscopy was not mandated prior to enrollment but adequate endoscopic therapy, according to institutional standards, was required for patients with a history of esophageal variceal bleeding or those assessed as high risk for esophageal variceal bleeding by the treating physician.

Study treatment was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and was deriving clinical benefit as determined by the investigator.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) between the IMJUDO plus durvalumab arm versus the sorafenib arm. Additional efficacy outcomes were investigator-assessed progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and duration of response (DoR) according to RECIST v1.1. Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months and then every 12 weeks thereafter.

The baseline demographics of the IMJUDO plus durvalumab and sorafenib arms were as follows: male (85%), age < 65 years (50%), median age of 65 years (range: 18 to 88 years), White (46%), Asian (49%), Black or African American (2%), Native Hawaiian or other Pacific Islander (0.1%), race Unknown (2%), Hispanic or Latino (5%), Not Hispanic or Latino (94%), ethnicity Unknown (1%), ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh Class score A (99%), macrovascular invasion (26%), extrahepatic spread (53%), viral etiology hepatitis B (31%), hepatitis C (27%), uninfected (42%).

Efficacy results are presented in Table 6 and Figure 1.

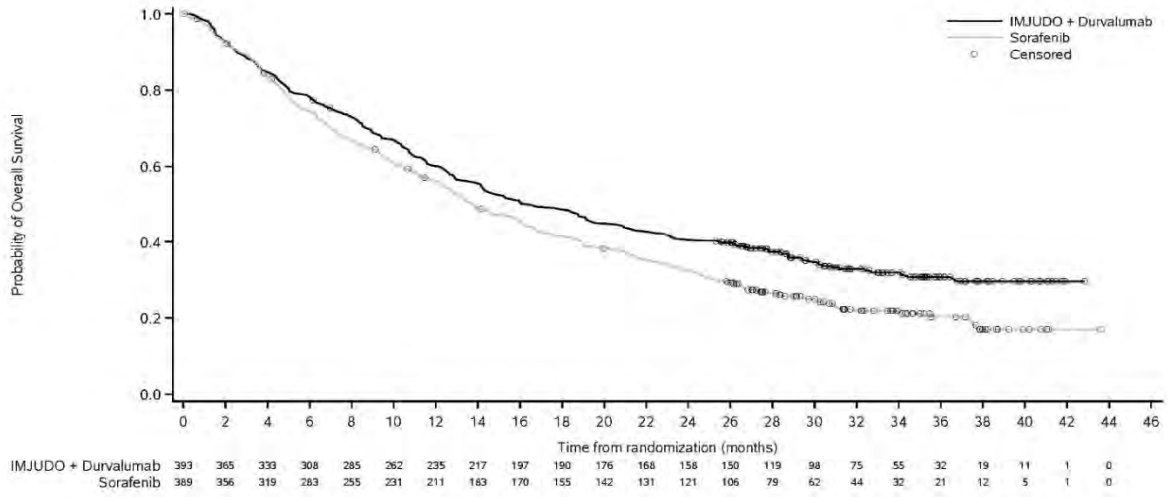
Table 6. Efficacy Results for HIMALAYA Study

Endpoint	**IMJUDO and Durvalumab (N=393)**	**Sorafenib (N=389)**
OS		
Number of deaths (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Median OS (months) (95% CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (95% CI) [1]	0.78 (0.66, 0.92)	
p-value[2,3]	0.0035	
PFS		
Number of events (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Median PFS (months) (95% CI)	3.8 (3.7, 5.3)	4.1 (3.7, 5.5)
HR (95% CI)[1]	0.90 (0.77, 1.05)	

Endpoint	IMJUDO and Durvalumab (N=393)	Sorafenib (N=389)
ORR		
ORR % (95% CI)[4,5]	20.1 (16.3, 24.4)	5.1 (3.2, 7.8)
Complete Response n (%)	12 (3.1)	0
Partial Response n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
DoR		
Median DoR (months) (95% CI)	22.3 (13.7, NR)	18.4 (6.5, 26.0)
% with duration ≥ 6 months	82.3	78.9
% with duration ≥ 12 months	65.8	63.2

[1] HR (IMJUDO and durvalumab vs. sorafenib) based on the stratified Cox proportional hazard model.
[2] Based on a stratified log-rank test.
[3] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance for IMJUDO and durvalumab vs. sorafenib was 0.0398 (Lan and DeMets 1983).
[4] Confirmed complete response or partial response.
[5] Based on Clopper-Pearson method.
CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached

Figure 1. Kaplan-Meier curve of OS



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IMJUDO (tremelimumab-actl) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a carton containing one single-dose vial in the following concentrations:

- 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) (NDC 0310-4505-25)
- 300 mg/15 mL (20 mg/mL) (NDC 0310-4535-30)

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light.
Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Immune-Mediated Adverse Reactions
Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of IMJUDO in combination with durvalumab, including *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain.
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding.
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, or hypophysitis.
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis.
- Dermatological Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of severe dermatological reactions.
- Pancreatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of pancreatitis.
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of aseptic meningitis, immune thrombocytopenia, myocarditis, hemolytic anemia, myositis, uveitis, keratitis, and myasthenia gravis.

Infusion-Related Reactions:
- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity:
- Advise females of reproductive potential that IMJUDO can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of IMJUDO *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation:
- Advise female patients not to breastfeed while taking IMJUDO and for 3 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured for:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

Manufactured By:

AstraZeneca AB
Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059

IMJUDO® is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2022

MEDICATION GUIDE

IMJUDO® (im-JEW-doh)
(tremelimumab-actl)
injection

What is the most important information I should know about IMJUDO?

IMJUDO is a medicine that may treat a certain type of liver cancer by working with your immune system.

IMJUDO in combination with durvalumab can cause your immune system to attack normal organs and tissues in any area of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become severe or life-threatening and can lead to death. You can have more than one of these problems at the same time. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any new or worsening signs or symptoms, including:

Lung problems.

- Cough
- shortness of breath
- chest pain

Intestinal problems.

- diarrhea (loose stools) or more frequent bowel movements than usual
- stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucus
- severe stomach-area (abdomen) pain or tenderness

Liver problems.

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach-area (abdomen)
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal

Hormone gland problems.

- headaches that will not go away or unusual headaches
- eye sensitivity to light
- eye problems
- rapid heartbeat
- increase sweating
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- feeling more hungry or thirsty than usual
- urinating more often than usual
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- your voice gets deeper
- dizziness or fainting
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

Kidney problems.

- decrease in your amount of urine
- blood in your urine
- swelling of your ankles
- loss of appetite

Skin problems.

- rash
- itching
- skin blistering or peeling
- painful sores or ulcers in mouth or nose, throat, or genital area
- fever or flu-like symptoms
- swollen lymph nodes

Pancreas problems.

- Pain in your upper stomach-area (abdomen)
- severe nausea or vomiting
- loss of appetite

Problems can also happen in other organs and tissues. These are not all of the signs and symptoms of immune system problems that can happen with IMJUDO. Call or see your healthcare provider right away for any new or worsening signs or symptoms, which may include:

- chest pain, irregular heartbeats, shortness of breath or swelling of ankles
- confusion, sleepiness, memory problems, changes in mood or behavior, stiff neck, balance problems, tingling or numbness of the arms or legs
- double vision, blurry vision, sensitivity to light, eye pain, changes in eye sight
- persistent or severe muscle pain or weakness, muscle cramps
- low red blood cells, bruising

Infusion reactions that can sometimes be severe or life-threatening. Signs and symptoms of infusion reactions may include:

- chills or shaking
- itching or rash
- flushing
- shortness of breath or wheezing
- dizziness
- feel like passing out
- fever
- back or neck pain

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious. Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with IMJUDO. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may also need to delay or completely stop treatment with IMJUDO, if you have severe side effects.

What is IMJUDO?

IMJUDO is a prescription medicine used in combination with durvalumab to treat adults with:

- a type of liver cancer that cannot be removed by surgery (unresectable hepatocellular carcinoma or uHCC).

It is not known if IMJUDO is safe and effective in children.

Before you receive IMJUDO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are pregnant or plan to become pregnant. IMJUDO can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMJUDO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after your last dose of IMJUDO.

Females who are able to become pregnant

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with IMJUDO.
- You should use an effective method of birth control during your treatment and for 3 months after your last dose of IMJUDO. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with IMJUDO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive IMJUDO?

- Your healthcare provider will give you IMJUDO into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes. Then durvalumab is also given through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- IMJUDO is given to you as a single dose.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
- If you miss your appointment, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of IMJUDO?

IMJUDO can cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about IMJUDO?"

The most common side effects of IMJUDO when used in combination with durvalumab include:

- rash
- diarrhea
- feeling tired
- itchiness
- muscle or bone pain
- stomach (abdominal) pain

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the possible side effects of IMJUDO. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of IMJUDO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about IMJUDO, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about IMJUDO that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMJUDO?
Active ingredient: tremelimumab-actl
Inactive ingredients: edetate disodium, histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, trehalose, and Water for Injection, USP.

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059
IMJUDO® is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.
For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.IMJUDO.com
© AstraZeneca 2022

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: October 2022

CDS Version: [redacted]

Drug Substance Tremelimumab

Date [redacted], 20[redacted]

Supersedes [redacted], 20[redacted]

Core Data Sheet

TRADENAME™, 25 mg (25 mg/1.25 mL) for intravenous infusion

TRADENAME ™, 300 mg (300 mg/15 mL) for intravenous infusion

[redacted]

P2～P65は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
トレメリムマブ
版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注、ベバシズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用、ソラフェニブトシル酸塩錠、レンバチニブメシル酸塩製剤及びイピリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注液の情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	イジュド点滴静注 25 mg イジュド点滴静注 500 mg	テセントリク点滴静注 840 mg テセントリク点滴静注 1200 mg	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL	ネクサバール錠 200 mg	レンビマカプセル 4 mg レンビマカプセル 10 mg	ヤーボイ点滴静注液 20 mg ヤーボイ点滴静注液 50 mg
一般名	トレメリムマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩	イピリムマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	エーザイ株式会社	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
効能又は効果	○切除不能な肝細胞癌	＜テセントリク点滴静注 1200 mg＞ ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 ＜テセントリク点滴静注 840 mg＞ ○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○切除不能な肝細胞癌	○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○切除不能な肝細胞癌 ○根治切除不能な甲状腺癌	〈レンビマカプセル 4 mg〉 根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 〈レンビマカプセル 10 mg〉 根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	○根治切除不能な悪性黒色腫 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌
添付文書改訂日	－	2022 年 5 月	2022 年 6 月	2019 年 9 月	2022 年 2 月	2022 年 10 月

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年5月改訂（第5版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2022年2月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

テセントリク®点滴静注840mg
テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ® for Intravenous Infusion

	点滴静注840mg	点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
販売開始	2019年11月	2018年4月

注1）PD-L1：Programmed Death-Ligand 1
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
有効成分	1バイアル（14.0mL）中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 840mg	1バイアル（20.0mL）中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 1200mg
添加剤	1バイアル（14.0mL）中 L-ヒスチジン 43.4mg 氷酢酸 11.5mg 精製白糖 575.1mg ポリソルベート20 5.6mg	1バイアル（20.0mL）中 L-ヒスチジン 62.0mg 氷酢酸 16.5mg 精製白糖 821.6mg ポリソルベート20 8.0mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.45～0.80	

＊＊4．効能又は効果

〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 化学療法未治療のPD-L1陰性の扁平上皮癌患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.2参照]

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

〈PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

＊＊5.4 腫瘍細胞におけるPD-L1発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.6参照]

＊＊5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、本剤の延命効果は、PD-L1発現率（TC）により異なる傾向が示唆されていることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

5.6 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.7 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8参照]

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

5.9 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.10 PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、

承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：*c-erb*B-2）

＊＊6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
進展型小細胞肺癌	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌を除く）	Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下の増加）が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）	・ベースラインのAST又はALTが基準値内の患者では、AST又はALTが基準値上限の3倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1倍超かつ3倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	AST若しくはALTが基準値上限の10倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
膵炎	・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 2又は3の下垂体炎 ・Grade 2又は3の下垂体機能低下症	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 4又は再発性の下垂体炎 ・Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
＊＊ 心筋炎	Grade 2以上の場合	本剤を中止する。
＊＊ 血球貪食症候群	全Grade	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

GradeはNCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.3-17.1.5参照]

〈化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 扁平上皮癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

＊＊**7.4** 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈進展型小細胞肺癌〉

7.5 カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.5参照]

8.5 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）等を行うこと。また、必要に応じて、画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.6-11.1.8参照]

8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.11参照]

8.7 腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.13参照]

8.8 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 間質性肺疾患（2.8%）

[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊＊11.1.2 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST増加（5.8%）、ALT増加（5.8%）、Al-P増加（1.8%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）、硬化性胆管炎（頻度不明）があらわれることがある。[8.3参照]

＊＊11.1.3 大腸炎（1.2%）、**重度の下痢**（1.3%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 膵炎（0.1%）

11.1.5 1型糖尿病（0.1%）

糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

＊＊11.1.6 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（3.3%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊11.1.7 副腎機能障害

副腎機能不全（0.5%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%未満）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.2%）、下垂体機能低下症（0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊11.1.9 脳炎（0.2%）、**髄膜炎**（0.2%）

＊＊11.1.10 神経障害

末梢性ニューロパチー（3.3%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6参照]

11.1.12 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

＊＊11.1.13 腎機能障害

急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、腎炎（0.2%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

＊＊11.1.14 筋炎（0.2%）、**横紋筋融解症**（0.1%）

[8.8参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）

[8.9参照]

11.1.16 血球貪食症候群（0.1%未満）

＊＊11.1.17 Infusion reaction（2.6%）

アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.18 発熱性好中球減少症（2.8%[注)]）

本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症があらわれることがある。[8.10参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
	精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神
	眼			結膜炎、霧視、眼乾燥、流涙増加
＊＊	消化器	下痢(11.2%)、悪心(10.2%)、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	腹部膨満、消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
	循環器		高血圧	低血圧、頻脈、ほてり、潮紅
＊＊	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	発声障害、鼻炎、胸水、口腔咽頭痛、しゃっくり、喀血、鼻閉、低酸素症
＊＊	皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
＊＊	筋骨格系	関節痛	筋肉痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙縮、関節炎
＊＊	泌尿器		高クレアチニン血症、蛋白尿	尿路感染
	血液	貧血、血小板減少、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少	
＊＊	代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低アルブミン血症、高血糖、脱水	血中甲状腺刺激ホルモン減少、高カリウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症
＊＊	その他	疲労(14.5%)、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、過敏症、疼痛、胸痛、血中乳酸脱水素酵素増加

注）発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 投与時には本剤を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加し、最終濃度を3.2～12.0mg/mLとした上で点滴静注する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

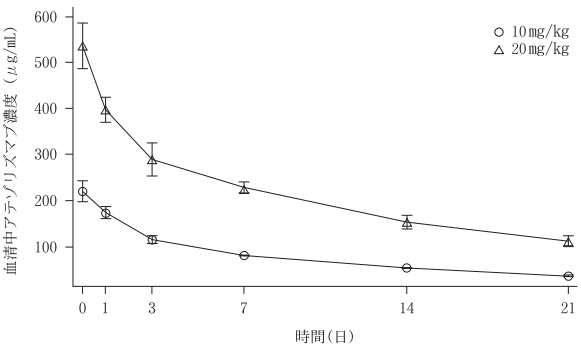
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注1)]を90分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した[1)]。

注1）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=3、平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	C_{max}* (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$V_{d,ss}$ (L)	CL (L/day)	$t_{1/2}$ (day)
10	220± 21.9	2290± 101	3.72± 1.14	0.236± 0.0572	11.7± 0.969
20	536± 49.4	6630± 668	3.82± 0.718	0.213± 0.0609	13.0± 1.32

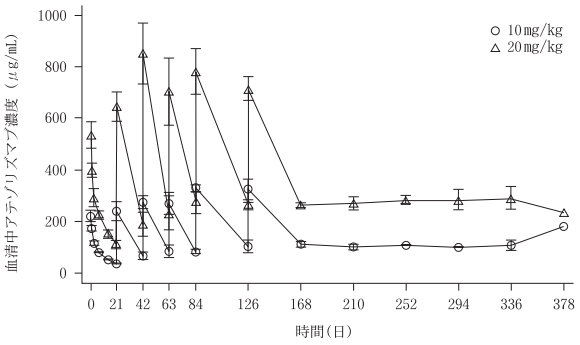
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

16.1.2 反復投与

(1) 日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注2)]を3週間間隔で90分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった[1)]。

注2）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移（各用量N=1～3、平均値＋標準偏差）



(2) 非小細胞肺癌患者613例（日本人患者56例）を対象に本剤1200mgを3週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：21日）[2)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107（N=56）
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4（N=46）
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8（N=40）
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6（N=35）
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1（N=18）

(3) 乳癌患者451例（日本人患者34例）を対象に本剤840mgを2週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：28日）[3)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	411±98.9（N=34）
Cycle2 Day1	投与前	178±67.5（N=32）
Cycle3 Day1	投与前	264±95.0（N=32）
Cycle4 Day1	投与前	293±116（N=29）
Cycle8 Day1	投与前	316±162（N=17）

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）

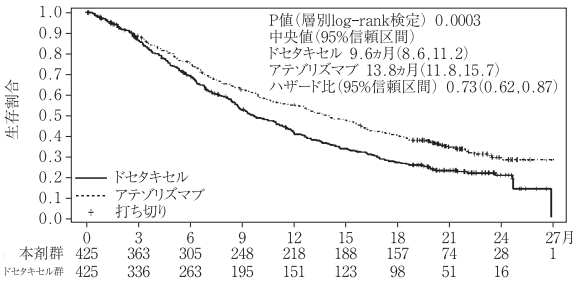
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注1)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。

本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例（日本人64例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.62,0.87］、P=0.0003［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で13.8［11.8，15.7］カ月、ドセタキセル群で9.6［8.6，11.2］カ月であった[4)]。

本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱49例（8.0%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった[5)]。

注1）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower110試験)

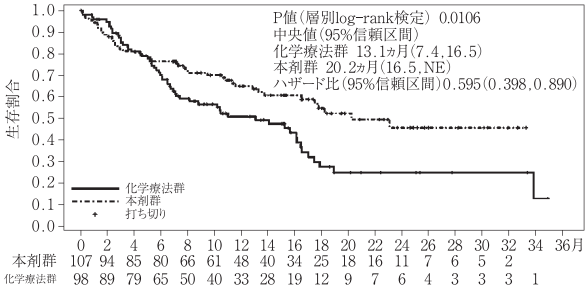
化学療法歴のない[注2)]、PD-L1陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率が1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者572例（日本人51例を含む）を対象に、本剤1200 mg（本剤群）の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与（化学療法群）と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く554例のITT-WT集団のうちTC3/IC3-WT[注3)]集団205例（日本人24例を含む）において、本剤群（107例）で化学療法群（98例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.595［0.398，0.890］、P = 0.0106［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0413）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で20.2［16.5，推定不能］カ月、化学療法群で13.1［7.4，16.5］カ月であった[6)]。

本剤が投与された286例（日本人28例を含む）において173例（60.5%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労22例（7.7%）、無力症21例（7.3%）、悪心20例（7.0%）、食欲減退20例（7.0%）、甲状腺機能低下症19例（6.6%）、発疹19例（6.6%）、ALT増加18例（6.3%）、下痢17例（5.9%）等であった[7)]。

注2）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注3）腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率がそれぞれ50%以上又は10%以上と判定された患者。

IMpower110試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（TC3/IC3-WT集団）



17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）

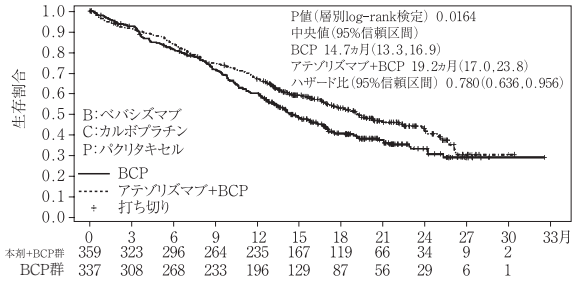
化学療法歴のない[注4)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例（日本人93例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A群、402例］、又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B群、400例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C群、400例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注5)]。2018年1月22日の中間解析の結果、*EGFR*遺伝子

変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く1045例（日本人67例を含む）のITT-WT集団において、本剤併用群（B群359例）で対照群（C群337例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.780［0.636，0.956］、P=0.0164［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0184）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群B群で19.2［17.0，23.8］カ月、対照群C群で14.7［13.3，16.9］カ月であった。なお、本剤併用群（A群349例）は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった[8]。また、日本人患者におけるITT-WT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群（B群32例）で19.8［14.1，24.2］カ月、対照群（C群14例）で推定不能［13.2，推定不能］であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.311［0.498，3.446］）[9]。本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与されたB群393例（日本人36例を含む）において370例（94.1%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症185例（47.1%）、悪心135例（34.4%）、疲労104例（26.5%）、貧血97例（24.7%）、食欲減退89例（22.6%）、末梢性ニューロパチー88例（22.4%）、下痢84例（21.4%）等であった。また、B群の日本人36例において7例（19.4%）に発熱性好中球減少症が認められた[9]。

注4）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注5）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6、パクリタキセル200mg/m^2、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を3週間間隔で投与した。

IMpower150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



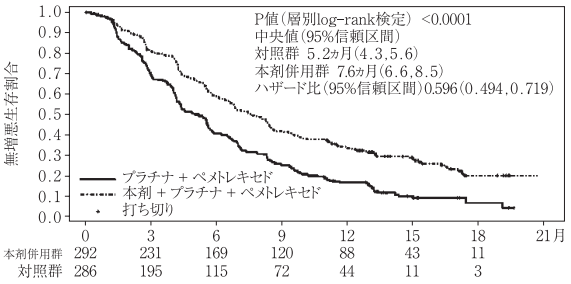
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者578例（日本人101例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［本剤併用群292例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［対照群286例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注6]。全患者集団において、本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.596［0.494，0.719］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.004）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で7.6［6.6，8.5］カ月、対照群で5.2［4.3，5.6］カ月であった。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド）が投与された291例（日本人48例を含む）において267例（91.8%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血113例（38.8%）、悪心96例（33.0%）、無力症59例（20.3%）等であった[10]。

注6）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6又はシスプラチン75mg/m^2、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びペメトレキセドを3週間間隔で投与した。

IMpower132試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）

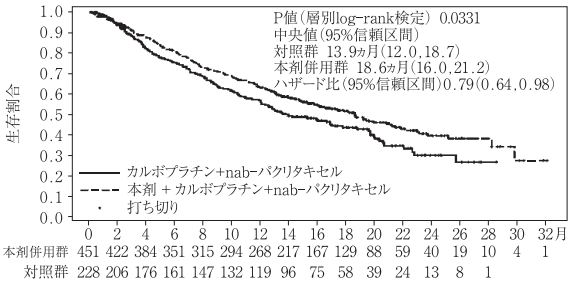
化学療法歴のない[注7]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者724例を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル）［本剤併用群484例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル［対照群240例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注8]。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く679例のITT-WT集団において、本剤併用群（451例）で対照群（228例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.791［0.637，0.982］、P=0.0331［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0425）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で18.6［16.0，21.2］カ月、対照群で13.9［12.0，18.7］カ月であった[11]。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル）が投与された473例において455例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血248例（52.4%）、好中球減少症218例（46.1%）、悪心207例（43.8%）、疲労185例（39.1%）、下痢150例（31.7%）、脱毛症145例（30.7%）、血小板減少症127例（26.8%）、食欲減退107例（22.6%）、血小板数減少105例（22.2%）、嘔吐99例（20.9%）等であった[12]。

注7）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注8）本剤1200mg及びカルボプラチンAUC6を各サイクルの1日目に、nab-パクリタキセル100mg/m^{2}を各サイクルの1、8、15日目に3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤を3週間間隔で投与した。

IMpower130試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



〈PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

＊＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010試験）

プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期IB（腫瘍径≥4cm）～ⅢA（UICC/AJCC病期分類第7版）の非小細胞肺癌患者1005例（日本人117例を含む）を対象に、本剤1200mgの有効性及び安全性を支持療法（BSC）[注9]と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注10]。中間解析の結果、PD-L1陽性（腫瘍細胞におけるPD-L1発現率（TC）が1%以上）のⅡ又はⅢA期集団において、本剤群（248例）でBSC群（228例）と比較して主要評価項目である無病生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.659［0.495，0.877］、P=0.0039［層別log-rank検

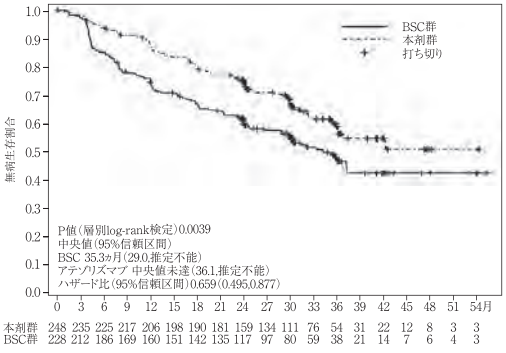
定]、有意水準両側0.0370)、中央値［95%信頼区間］は本剤群で中央値未達［36.1，推定不能]、BSC群で35.3［29.0，推定不能］カ月であった[13]。

本剤が投与された495例（日本人56例を含む）において335例（67.7%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、甲状腺機能低下症53例（10.7%）、そう痒症43例（8.7%）、発疹40例（8.1%）、AST増加37例（7.5%）、ALT増加36例（7.3%）、甲状腺機能亢進症29例（5.9%）、発熱27例（5.5%）、関節痛26例（5.3%）等であった[14]。

注9）プラチナ製剤を含む術後補助療法後に治験薬の投与はされず、観察のみ行った。

注10）本剤1200mgを3週間間隔で最大16回投与した。

IMpower010試験の無病生存期間のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性（TC≧1%）のⅡ又はⅢA期集団）



なお、副次的又は探索的解析のPD-L1発現状況別の無病生存期間及び全生存期間の結果は以下のとおりであった[14]。

IMpower010試験のPD-L1発現状況別の無病生存期間*1（Ⅱ又はⅢA期集団）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
1≦TC<50%	本剤	133	32.8［29.4，NE］	0.868*2
	BSC	114	31.4［24.0，NE］	［0.600，1.256］
TC≧50%	本剤	115	NE［42.3，NE］	0.432*2
	BSC	114	35.7［29.7，NE］	［0.272，0.684］

＊1：中間解析時のデータ：2021年1月21日カットオフ

＊2：非層別Cox比例ハザードモデル

CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

IMpower010試験のPD-L1発現状況別の全生存期間*1（Ⅱ又はⅢA期集団）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
TC≧1%	本剤	248	NE［NE，NE］	0.772*2
	BSC	228	NE［NE，NE］	［0.509，1.170］
1≦TC<50%	本剤	133	NE［NE，NE］	1.218*3
	BSC	114	NE［NE，NE］	［0.705，2.104］
TC≧50%	本剤	115	NE［NE，NE］	0.366*3
	BSC	114	NE［NE，NE］	［0.181，0.742］

＊1：中間解析時のデータ：2021年1月21日カットオフ

＊2：層別Cox比例ハザードモデル

＊3：非層別Cox比例ハザードモデル

CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.7 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）

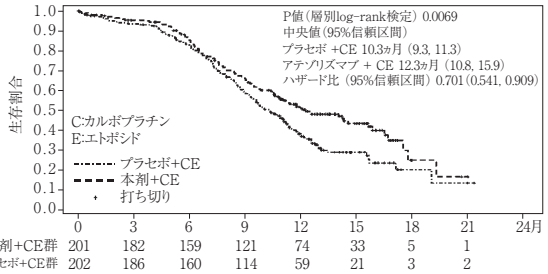
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注11]403例（日本人42例を含む）を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（本剤群、201例）の3週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（プラセボ群、202例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注12]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.701［0.541，0.909]、P=0.0069［層別log-rank検定]、有意水準両側0.0193)、中央値［95%信頼区間］は本剤群で12.3［10.8，15.9］カ月、プラセボ群で10.3［9.3，11.3］カ月であった[15]。

本剤とカルボプラチン＋エトポシドが投与された198例（日本人20例を含む）において188例（94.9%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血77例（38.9%)、好中球減少症72例（36.4%)、脱毛症69例（34.8%)、悪心63例（31.8%)、疲労42例（21.2%)、食欲減退41例（20.7%）等であった[16]。

注11）進展型の基準はVeterans Administration Lung Study Group（VALG）staging system for SCLCに基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又はCRTから6カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注12）本剤1200mg（又はプラセボ）及びカルボプラチンAUC5を各サイクルの1日目に、エトポシド100mg/m²を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で4サイクル投与後、本剤1200mg（又はプラセボ）を3週間間隔で投与した。

IMpower133試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）

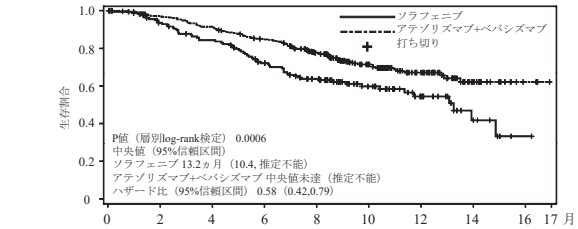
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注13]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤1200mgとベバシズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注14]。

中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79]、P=0.0006［層別log-rank検定]、有意水準両側0.0033)、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能]、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76]、P<0.0001［層別log-rank検定]、有意水準両側0.002)、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった[17]。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能]、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84]）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86]）。

本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%)、蛋白尿62例（18.8%)、疲労50例（15.2%)、AST増加46例（14.0%)、そう痒症43例（13.1%)、注入に伴う反応36例（10.9%)、下痢34例（10.3%)、ALT増加34例（10.3%)、食欲減退33例（10.0%）等であった[17]。

注13）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。
注14）本剤併用群では本剤1200mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

IMbrave150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



ソラフェニブ	165	143	127	105	86	45	24	7	1
アテゾリズマブ+ベバシズマブ	336	320	302	275	222	118	64	20	3

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

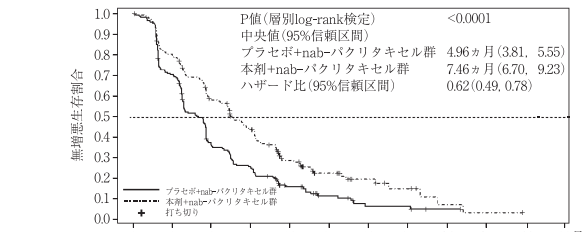
17.1.9 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者902例（日本人65例を含む）を対象に、本剤＋nab-パクリタキセル併用療法（本剤群451例）とプラセボ＋nab-パクリタキセル併用療法（プラセボ群451例）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤840mgは2週間間隔、nab-パクリタキセル100mg/m^2は週1回（28日を1サイクルとし、第1、8、15日目に投与）で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又はnab-パクリタキセルを同一の用法及び用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1陽性患者集団369例（日本人25例を含む）において、本剤群（185例）でプラセボ群（184例）と比較して主要評価項目[注15)]の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.62［0.49，0.78］、P<0.0001［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で7.46［6.70，9.23］カ月、プラセボ群で4.96［3.81，5.55］カ月であった[18)]。

PD-L1陽性患者集団のうち、本剤とnab-パクリタキセルが投与された185例（日本人12例を含む）において180例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症109例（58.9%）、疲労85例（45.9%）、悪心83例（44.9%）、貧血49例（26.5%）、下痢41例（22.2%）、好中球減少症41例（22.2%）、末梢性ニューロパチー39例（21.1%）等であった[19)]。

注15）主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及びPD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性患者集団）



プラセボ+nab-パクリタキセル群	184	127	62	44	22	11	5	5	1		
本剤+nab-パクリタキセル群	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[20)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
（Atezolizumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：H鎖（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_{6}$）
分子量：144,610.56
構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈テセントリク点滴静注840mg〉
14mL×1バイアル
〈テセントリク点滴静注1200mg〉
20mL×1バイアル

＊＊23．主要文献

1）Mizugaki H，et al．Invest New Drugs．2016;34（5）:596-603
2）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.4）
3）社内資料：薬物動態解析報告書（IMpassion130試験）
4）Rittmeyer A，et al．Lancet．2017;389（10066）:255-265
5）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.3）
6）Herbst R，et al．N Engl J Med．2020;383（14）:1328-1339
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower110試験）
8）Socinski MA，et al．N Engl J Med．2018;378（24）:2288-2301
9）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）
10）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）
11）West H，et al．Lancet Oncol．2019;20（7）:924-937
12）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）
13）Felip E，et al．Lancet．2021;398（10308）:1344-1357
14）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010試験）
15）Horn L，et al．N Engl J Med．2018;379（23）：2220-2229
16）国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）（2019年8月22日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）
18）Schmid P，et al．N Engl J Med．2018;379（22）：2108-2121
19）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）
20）効力を裏付ける試験（2018年1月19日承認、申請資料概要2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

＊＊2022年6月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2020年9月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF注1）ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2）

	点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
販売開始	2007年6月	

アバスチン®点滴静注用100mg/4mL
アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［9.1.1、11.1.2参照］

1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。

1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［8.4、9.1.3、11.1.5参照］

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［2.2、11.1.5参照］

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.5、11.1.6参照］

1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。［8.2、11.1.7参照］

1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［11.1.8参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注）100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注）400mg
添加剤	トレハロース水和物 240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース水和物 960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg ポリソルベート20 6.4mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

＊4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊**5.1** 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

＊＊**5.2**「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.11参照］

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊＊**5.3** 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

＊＊**5.5**「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13参照］

〈悪性神経膠腫〉

＊＊**5.6**「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。［17.1.14、17.1.15参照］

〈卵巣癌〉

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

＊＊5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

＊＊5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊5.10 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊＊＊5.11「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]

＊＊＊6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈悪性神経膠腫〉

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈切除不能な肝細胞癌〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18参照]

7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]

＊＊7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7参照]

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]

〈悪性神経膠腫〉

7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]

＊＊7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15参照]

〈卵巣癌〉

＊＊7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16参照]

＊＊7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]

7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]

8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]

8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

＊＊8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)] 等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]

9.1.3 脳転移を有する患者

脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者
心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]

9.1.6 糖尿病の患者
動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者
高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者
うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）
ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）
死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）
消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延
創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

＊11.1.5 出血（19.3%）
腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.1%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 血栓塞栓症
脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、**高血圧性クリーゼ**（頻度不明）
コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）
高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

＊11.1.10 骨髄抑制
他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）
好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）(15.8%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
＊消化器	食欲減退(14.7%)、悪心(14.1%)、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
＊泌尿器	尿蛋白陽性(10.5%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
＊心・血管系	高血圧(18.2%)		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
＊皮膚	脱毛症（10.7%）、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛	
＊呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
＊代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全（無月経等）、骨盤痛

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験］、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験［JO19907試験］、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験［JO19901試験］、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験［BO21990試験］（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験［JO22506試験］、卵巣癌に対する国際共同臨床試験［GOG-0218試験］（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験［JO29569試験］、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験［YO40245試験］（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量（mL）} = \text{体重（kg）} \times \frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{25\ \text{（mg/mL）}}$$

1回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.6(mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内(用法・用量外)投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[2)-4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4、9.5参照]

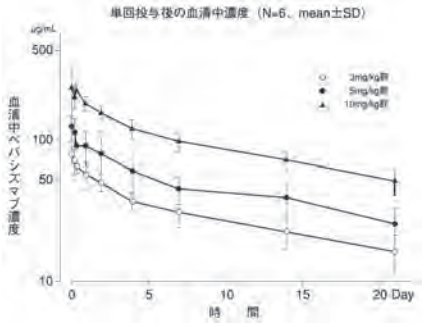
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した[5)]。[8.1参照]



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

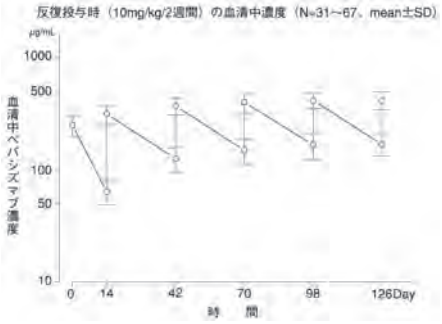
N＝6、mean±SD

注1）本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである。

16.1.2 反復投与

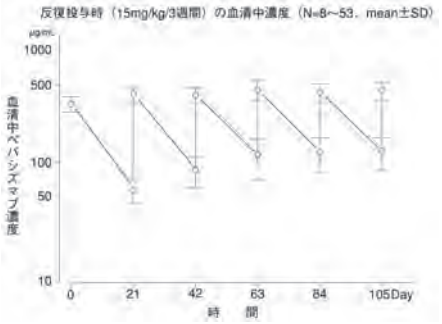
〈手術不能又は再発乳癌〉

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与70日後（投与6回目）の最低及び最高血清中濃度は各々149.0±37.4（47例）及び397.8±77.9（43例）μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[6)]。



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[7)]。



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

491例の患者に1～20mg/kg[注2)]の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった（外国人データ）。

注2）本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

16.3 分布

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[8)]。

16.5 排泄

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[10)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

注1）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg/kg群で100%（38/38例）、本剤10mg/kg群で100%（26/26例）であった。主な副作用は、本剤5mg/kg群で食欲不振97.4%（37/38例）、好中球数減少92.1%（35/38例）、悪心86.8%（33/38例）、

白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[11]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/l-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

副作用発現率は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[12]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注3]		生存期間[注4]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注5]＋プラセボ群（n＝701）	8.02	0.83 P＝0.0023	19.91	0.89 P＝0.0769
化学療法[注5]＋アバスチン群（n＝699）	9.36		21.22	
XELOX療法＋プラセボ群（n＝350）	7.39	0.77 P＝0.0026	19.19	0.84 P＝0.0698
XELOX療法＋アバスチン群（n＝350）	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法＋プラセボ群（n＝351）	8.57	0.89 P＝0.1871	20.34	0.94 P＝0.4937
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝349）	9.40		21.16	

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[13]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	%（有効例）	P値	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
FOLFOX 4療法群（n＝292）	8.6（25）	P＜0.0001	4.5	0.518 P＜0.0001	10.8	0.751 P＝0.0012
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝293）	22.2（65）		7.5		13.0	

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[14]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[15]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
IFL療法＋プラセボ群（n＝411）	6.28	0.577 P＜0.0001	15.80	0.714 P＜0.0001
IFL療法＋アバスチン群（n＝402）	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[16]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[17]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法＋プラセボ群（n＝105）	5.52	0.496 P＝0.0002	13.24	0.766 P＝0.0942
5-FU/LV療法＋アバスチン群（n＝104）	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%

（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった[18]。
未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[19]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

JO19907試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝58）	5.9	0.61 P＝0.0090	31.0	P＝0.0013
CP療法＋アバスチン群（n＝117）	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった[20]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[21]。[5.2、7.1、7.6参照]

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
CP療法単独群（n＝433）	4.5	0.66 P＜0.001	10.3	0.79 P＝0.003
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝417）	6.2		12.3	

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg＋CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった[22]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
GC療法＋プラセボ群（n＝347）	6.1	0.82 P＝0.0301	13.1	1.03 P＝0.7613
GC療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝351）	6.5		13.4	
GC療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝345）	6.7	0.75 P＝0.0082	13.6	0.93 P＝0.4203

注6）本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で95.5%（315/330例）、本剤15mg/kg＋GC療法群で95.4%（314/329例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で悪心54.8%（181/330例）、好中球減少症48.5%（160/330例）、嘔吐47.0%（155/330例）、血小板減少症37.0%（122/330例）、貧血33.3%（110/330例）、疲労27.9%（92/330例）、食欲不振24.5%（81/330例）、鼻出血23.9%（79/330例）、便秘20.9%（69/330例）、高血圧20.9%（69/330例）であり、本剤15mg/kg＋GC療法群で悪心55.6%（183/329例）、好中球減少症45.9%（151/329例）、嘔吐45.3%（149/329例）、血小板減少症34.3%（113/329例）、疲労30.7%（101/329例）、貧血30.4%（100/329例）、鼻出血28.9%（95/329例）、高血圧28.9%（95/329例）、食欲不振27.4%（90/329例）、脱毛症21.3%（70/329例）であった[23]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

AVF0757g試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝25）	4.0	—	12.0	—
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝32）	7.4	0.41 P＝0.0028	31.3	P＝0.0857
CP療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝22）	4.3	0.85 P＝0.5963	31.8	P＝0.0976

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で81.8%（18/22例）、本剤15mg/kg＋CP療法群で90.3%（28/31例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で鼻出血36.4%（8/22例）、発疹31.8%（7/22例）、疲労27.3%（6/22例）、好中球減少症22.7%（5/22例）、関節痛22.7%（5/22例）、悪心13.6%（3/22例）、喀血13.6%（3/22例）、下痢9.1%（2/22例）、口内炎9.1%（2/22例）、呼吸困難9.1%（2/22例）、脱毛症9.1%（2/22例）であり、本剤15mg/kg＋CP療法群で疲労41.9%（13/31例）、鼻出血35.5%（11/31例）、下痢29.0%（9/31例）、関節痛22.6%（7/31例）、悪心19.4%（6/31例）、口内炎19.4%（6/31例）、無力症19.4%（6/31例）、脱毛症19.4%（6/31例）、好中球減少症16.1%（5/31例）、頭痛16.1%（5/31例）、発疹16.1%（5/31例）であった[24]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。

無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[25]。[5.5、7.1、7.7参照]
副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[26]。

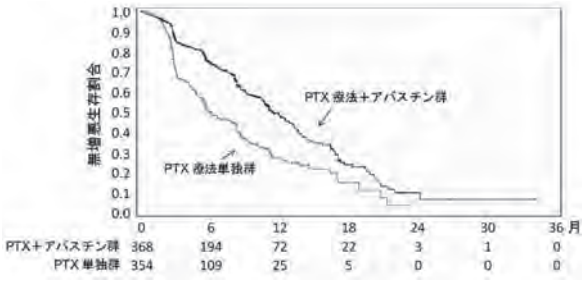
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[27]。[5.4、5.5、7.1、7.7参照]

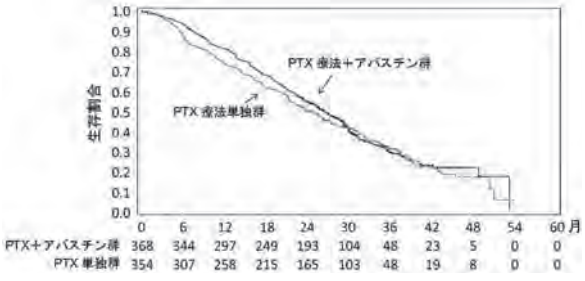
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX療法単独群（n＝354）	5.8	0.483 P＜0.0001	24.8	0.869 P＝0.1374
PTX療法＋アバスチン群（n＝368）	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注7）E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER 2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[28]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[29]。[5.6、7.1、7.9参照]
副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[30]。

17.1.15 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[31]。[5.6、7.1、7.8、7.9参照]

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法＋プラセボ群（n＝463）[注8]	6.2	0.64 P＜0.0001	16.7	0.88 P＝0.0987
RT/T療法＋アバスチン群（n＝458）[注9]	10.6		16.8	

注8）日本人患者25例を含む。
注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[32]。

〈卵巣癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。[5.8、7.1、7.10、7.11参照]

注10）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群
注11）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群
注12）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注13]			生存期間[注14]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP群（n＝625）	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15群（n＝625）	356	11.8	0.84 片側 P＝0.0118[注15]	309	38.8	1.065 片側 P＝0.2197
CPB15＋群（n＝623）	317	14.1	0.71 片側 P＜0.0001[注15]	270	43.8	0.879 片側 P＝0.0641

注13）カットオフ日：2009年9月29日
注14）カットオフ日：2011年8月26日
注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16)]

投与群	無増悪生存期間[注17)]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比 ［95%信頼区間］
CPP群（n＝20）	8	14.5	―
CPB15群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.44［0.09、2.20］
CPB15＋群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.71［0.14、3.77］

注16）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[33)注19)]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22)]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23)]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[34)]。［5.9、7.1、7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値（月）	ハザード比
化学療法群 （n＝225）	12.9	0.74 片側 P＝0.0066[注24)]
化学療法＋アバスチン群 （n＝227）	16.8	

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第1日目にパクリタキセル135mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

②第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、シスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

③第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m^{2}を静脈内投与する。

注23）シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[35)]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊17.1.18 国際共同第Ⅲ相臨床試験（YO40245（IMbrave150）試験）

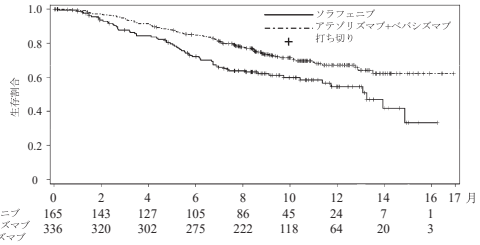
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26)]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。［5.11、7.1参照］

本剤とアテゾリズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%）、蛋白尿62例（18.8%）、疲労50例（15.2%）、AST増加46例（14.0%）、そう痒症43例（13.1%）、注入に伴う反応36例（10.9%）、下痢34例（10.3%）、ALT増加34例（10.3%）、食欲減退33例（10.0%）等であった[36)]。

注25）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

注26）本剤併用群では本剤15mg/kg及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

YO40245（IMbrave150）試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[37),38)]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[39)]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[39),40)]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[40)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[41)-45)]。また、ヒト大腸癌（HM7）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した[41)]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[41)-45)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量：約149,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊＊＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌　10mg/kg 2週間間隔投与追加）
2）The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.
3）Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.
4）Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
5）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）
6）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）
7）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）
8）ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
9）ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.6.1）
10）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
11）社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
12）社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
13）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
14）海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.7）
15）海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4）
16）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
17）海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.5）
18）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
19）Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-12.
20）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
21）Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
22）社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（E4599試験）
23）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
24）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
25）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6）
26）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.1）
27）海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.3.3）
28）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）
29）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
30）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
31）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）
32）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
33）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（GOG-0218試験）
34）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
35）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
36）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（YO40245試験）
37）Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-76.
38）Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25.
39）Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
40）Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-7.
41）Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
42）Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
43）社内資料：ヒト肺癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
44）ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）
45）ヒト膠芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

最新の添付文書を参照すること

2019年 9 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
ソラフェニブトシル酸塩錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ネクサバール®錠200mg

Nexavar tablets 200mg

承認番号	販売開始
22000AMX00014000	2008年 4 月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D3

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネクサバール錠200mg
有効成分	1錠中ソラフェニブ200mg含有(ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ネクサバール錠200mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	赤色
外形	
直径	10mm
厚さ	4.5mm
質量	349.85mg
識別コード	200 BAYER

4. 効能又は効果

○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 切除不能な肝細胞癌
○ 根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.5 肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.7 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1-17.1.5 参照]

7.2 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。[16.2.1 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.3 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌〉

7.4 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回400mgを隔日経口投与

・皮膚毒性[8.1、11.1.1 参照]

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg1日1回又は400mg隔日1回）
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400mg1日1回又は400mg隔日1回）
	3回目	本剤の投与を中止する。

・血液学的毒性［8.5、11.1.13 参照］

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	1段階下げる[b]

a.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
b.2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・非血液学的毒性[a]

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	1段階下げる[c]
グレード4	投与中止	投与中止

a.薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
c.2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

7.5 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔で経口投与
2段階減量	1回200mgを1日2回経口投与
3段階減量	1回200mgを1日1回経口投与

・皮膚毒性［8.1、11.1.1 参照］

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節[a]
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。[b]
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。
	3回目	本剤の投与を中止する。

a.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。
b.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・血液学的毒性［8.5、11.1.13 参照］

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	2段階下げる[b]

a.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
b.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・非血液学的毒性[a]

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし
グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる[c、d]
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b] 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1段階下げる[c、d]
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	2段階下げる[c、d]
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	3段階下げる[c、d]

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止

a.薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
c.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。
d.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 手足症候群、はく脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[7.4、7.5、11.1.1-11.1.3 参照]

8.2 肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

8.3 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察すること。また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。[11.1.6 参照]

8.4 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。[9.1.1、11.1.7 参照]

8.5 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.4、7.5、11.1.13 参照]

8.6 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行うこと。[11.1.14 参照]

8.7 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

8.8 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。

8.9 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

9.1.2 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.3 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

臨床試験で除外されている。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている[1),2)]。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている[3)]。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

*In vitro*試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、*in vitro*試験で、本剤のUGT1A1、UGT1A9、CYP2B6、CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある[4)]。	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ドキソルビシン	ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある[5)]。	機序不明
CYP3A4誘導薬(リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等)及びセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある[6)]。 CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	*In vitro*試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [16.7.1 参照]	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある[7]。 本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある[8]。	機序不明
パクリタキセル/カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し、パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある。	機序不明
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある。	機序不明
フラジオマイシン（経口剤：国内未発売） [16.7.2 参照]	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある[9]。 抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 手足症候群（46.7%）、**はく脱性皮膚炎**（頻度不明）
皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。［7.4、7.5、8.1 参照］

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（1.4%）
［8.1 参照］

11.1.3 ケラトアカントーマ（0.6%）、**皮膚有棘細胞癌**（0.6%）
［8.1 参照］

11.1.4 出血（消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血）（7.5%）
死亡に至る例が報告されている。重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害・黄疸**（0.8%）、**肝不全**（頻度不明）、**肝性脳症**（頻度不明）
劇症肝炎、AST、ALTの上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.6 急性肺障害、間質性肺炎（いずれも頻度不明）
異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.3 参照］

11.1.7 高血圧クリーゼ（頻度不明）
［8.4、9.1.1 参照］

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 心筋虚血・心筋梗塞（1.1%）
死亡に至る例が報告されている。［9.1.2 参照］

11.1.10 うっ血性心不全（0.3%）
死亡に至る例が報告されている。

11.1.11 消化管穿孔（頻度不明）、**消化管潰瘍**（0.3%）
消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている。

11.1.12 出血性腸炎、虚血性腸炎（いずれも頻度不明）
出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 白血球減少（1.5%）、**好中球減少**（1.2%）、**リンパ球減少**（1.8%）、**血小板減少**（2.1%）、**貧血**（3.4%）
感染症、出血傾向等の発現に留意すること。［7.4、7.5、8.5 参照］

11.1.14 膵炎（0.3%）
腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。［8.6 参照］

11.1.15 腎不全（頻度不明）

11.1.16 ネフローゼ症候群（頻度不明）、**タンパク尿**（1.8%）

11.1.17 低ナトリウム血症（0.6%）
意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。

11.1.18 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下等があらわれることがある。

11.1.19 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.20 低カルシウム血症（2.8%）
異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応(皮膚反応及びじん麻疹を含む)		
血液			プロトロンビン時間延長、INR上昇	
皮膚	脱毛、発疹・皮膚落屑、そう痒	皮膚乾燥、潮紅、ざ瘡		白血球破砕性血管炎、紅斑、過角化、湿疹
精神神経系		末梢感覚神経障害、浮動性めまい	うつ、耳鳴	
筋・骨格系		関節痛、筋痛		筋痙縮
呼吸器		嗄声		鼻漏
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢、リパーゼ上昇、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、食欲不振、悪心	アミラーゼ上昇、便秘、嘔吐、消化不良、嚥下障害	胃炎	胃食道逆流性疾患
肝臓		ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	胆のう炎	胆管炎、LDH上昇
その他	疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、疲労、体重減少	発熱、感染、浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低リン酸血症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、脱水	甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、勃起不全、女性化乳房	放射線照射リコール反応、毛包炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

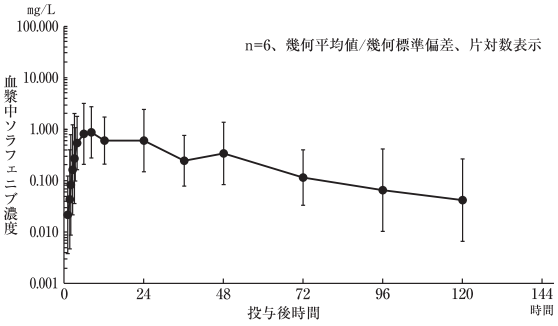
反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている[10)-12)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度(Cmax)1.21mg/Lに達した。消失半減期($t_{1/2}$)は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg・h/Lであった[13)]。

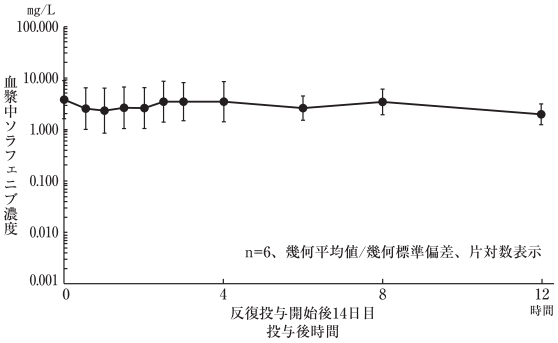


投与量	AUC (mg・h/L)	Cmax (mg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3～24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

n=6、幾何平均値(幾何標準偏差)
※：中央値[範囲]
tmax：最高血漿中濃度到達時間 CL/f：全身クリアランス

16.1.2 反復投与

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後のCmax及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg・h/Lであった[13)]。



投与量	AUC(0-12) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

n=6、幾何平均値(幾何標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例に、高脂肪食(約900～1000kcal、脂肪含量50～60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal、脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した[14)](外国人データ)。[7.2 参照]

16.3 分布

本剤は血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他にα-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポタンパク(LDL)にも結合した[15)](*in vitro*試験)。

16.4 代謝

マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74～90%であった。血漿中主

代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6～12%であった[13),16)]。

16.5 排泄

健康成人4例に[^{14}C]ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された[16)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)50～80mL/min)、中等度の腎機能障害(Ccr30～<50mL/min)及び、重度の腎機能障害(Ccr<30mL/min)を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった[17)](外国人データ)。

なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

16.6.2 肝機能障害患者

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者6例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg・h/L及び29.45mg・h/Lであり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少した[18)]。

なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者での検討は行っていない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

本剤はCYP2C9をKi値7～8μMで阻害したが[19)](*in vitro*試験)、CYP2C9の基質であるワルファリンを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用投与したとき、PT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった[7)](外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 フラジオマイシン

本剤の血中薬物動態に対する腸肝循環の寄与を評価するため、健康成人にフラジオマイシン(経口剤：国内未発売)を5日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させたのち、本剤を経口投与したところ、本剤のAUCが54%減少した[9)](外国人データ)。[10.2 参照]

フラジオマイシン以外の抗生物質との相互作用については検討していない。

16.7.3 その他の薬剤

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール(400mg)を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与した際のAUCに変化は認められなかった[20)](外国人データ)。

本剤はCYP2C19、2D6及び3A4をKi値17、22及び29μMで阻害したが[19)](*in vitro*試験)、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、デキストロメトルファン及びオメプラゾールを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった[21)](外国人データ)。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5～6μM及び1～2μMで阻害した[19)](*in vitro*試験)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

サイトカイン製剤(インターフェロンα、インターフェロンγ、インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、非対照、非盲検により、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり、Motzerリスク分類では低リスク患者が52例(40.3%)、中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率：12.4%[95%信頼区間：7.3～19.4%])。

安全性評価対象131例中127例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、リパーゼ増加73例(55.7%)、手足皮膚反応72例(55.0%)、脱毛51例(38.9%)、アミラーゼ増加50例(38.2%)、皮疹49例(37.4%)、下痢44例(33.6%)、代謝/検査-その他39例(29.8%)、高血圧36例(27.5%)であった[22)]。[5.1、7.1 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

全身投与による治療1レジメン(インターフェロンα、インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間(OS)を主要評価項目、無増悪生存期間(PFS)、奏効率等を副次的評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、769例(ソラフェニブ群384例、プラセボ群385例)であり、組織型分類では、ソラフェニブ群377例(98.2%)、プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では、ソラフェニブ群の200例(52.1%)、プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり、他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において、PFSの中央値はプラセボ群で84日、ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い、その結果、ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった(p<0.000001)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間：0.43～0.60)であった。また、OSについて、イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015であり、中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間：0.54～0.94)であり、ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した[23)]。

ソラフェニブ群の安全性評価対象384例中282例(73.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹120例(31.3%)、下痢116例(30.2%)、手足皮膚反応101例(26.3%)、脱毛87例(22.7%)であった。[5.1、7.1 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のない切除又は局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP(time to progression)等を副次評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、602例(ソラフェニブ群299例、プラセボ群303例)であった。OSの中央値はプラセボ群241日、ソラフェニブ群324日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なOSの延長が認められた(p=0.000583)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.6931(95%信頼区間：0.5549～0.8658)であった[24)]。

ソラフェニブ群の安全性評価対象297例中236例(79.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢116例(39.1%)、疲労64例(21.5%)、手足皮膚反応63例(21.2%)であった。[7.1 参照]

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

本試験への組入れ前14ヵ月以内に病勢進行が確認された局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌)、未分化癌又は髄様癌の所見が認められない甲状腺癌の特殊型の患者で、かつ放射性ヨウ素治療抵抗性(標的病変にヨウ素の取り込みが認められない、放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる、又は累積線量で22.2Gbq(600mCi)以上の放射性ヨウ素治療を受けている)の患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、PFSを主要評価項目、OS、TTP等を副次評価項目とする試験を

実施した。なお、適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外された。
有効性評価対象となったのは、417例（ソラフェニブ群207例、プラセボ群210例）であり、日本人患者22例（ソラフェニブ群12例、プラセボ群10例）が含まれた。PFSの中央値はプラセボ群で175日、ソラフェニブ群で329日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なPFSの延長が認められた（p<0.0001）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.587（95%信頼区間：0.454～0.758）であった。
ソラフェニブ群の安全性評価対象207例中200例（96.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応157例（75.8%）、脱毛139例（67.1%）、下痢134例（64.7%）、皮疹/落屑99例（47.8%）、疲労89例（43.0%）、高血圧77例（37.2%）、体重減少75例（36.2%）、食欲不振60例（29.0%）、粘膜炎/口内炎44例（21.3%）であった[25]。［7.1 参照］

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行若しくは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象として、非対照、非盲検により、安全性評価を主目的とした試験を実施した。
有効性評価対象となったのは、それぞれ10例及び8例であり、治験担当医師によるRECISTに基づく奏効率は、それぞれ0%及び25.0%（95%信頼区間：3.2～65.1%）であった。
安全性評価対象18例中18例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応13例（72.2%）、脱毛10例（55.6%）、高血圧9例（50.0%）、口内炎7例（38.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加6例（33.3%）、発疹6例（33.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（33.3%）、下痢5例（27.8%）、ALT増加5例（27.8%）、AST増加4例（22.2%）であった[26]。［7.1 参照］

17.2 製造販売後調査等

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.2.1 日韓共同第Ⅲ相試験

根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対して肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行し、治療効果（腫瘍壊死効果25%以上又は腫瘍縮小率25%以上）が認められた、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、TTPを主要評価項目、OSを副次評価項目とする試験を実施した。
有効性評価対象となったのは、458例（ソラフェニブ群229例、プラセボ群229例）であり、日本人患者387例（ソラフェニブ群196例、プラセボ群191例）が含まれた。TTPの中央値はプラセボ群3.7ヵ月、ソラフェニブ群5.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なTTPの延長は認められなかった（p=0.252）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.87（95%信頼区間：0.70～1.09）であった。
ソラフェニブ群の安全性評価対象229例中229例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応188例（82.1%）、リパーゼ増加101例（44.1%）、脱毛94例（41.0%）であった[27]。

17.2.2 国際共同第Ⅲ相試験

外科的切除術又は局所療法（ラジオ波焼灼療法又は経皮的エタノール注入療法）による根治的治療施行後に完全奏効が得られた、Child-Pugh分類A又はB（7点以下）の肝細胞癌患者を対象とした術後補助化学療法として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、無再発生存期間（RFS）を主要評価項目、TTR、OSを副次評価項目とする試験を実施した。
有効性評価対象となったのは、1114例（ソラフェニブ群556例、プラセボ群558例）であり、日本人患者149例（ソラフェニブ群72例、プラセボ群77例）が含まれた。RFSの中央値はプラセボ群33.8ヵ月、ソラフェニブ群33.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なRFSの延長は認められなかった（p=0.26）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.940（95%信頼区間：0.780～1.134）であった。
ソラフェニブ群の安全性評価対象559例中526例（94%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応389例（69.6%）、下痢215例（38.5%）、脱毛179例（32.0%）であった[28]。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

固形癌患者31例に本剤400mgを1日2回28日間経口投与し、QT間隔延長の評価を行った。本剤の最高血中濃度到達時における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は、9.0（±18.0）msecであった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン（400mg）の投与2時間後における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は、4.9（±13.7）msecであった。なお、QTcFが500msecを超えた例はなかった（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

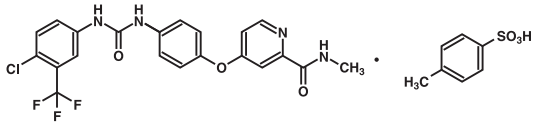
*In vitro*試験において、本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf、正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子（VEGF）受容体、血小板由来成長因子（PDGF）受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。
*In vivo*試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞のERKリン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導した[29)-31)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は腎細胞癌細胞株（RENCA、786-O）及び肝細胞癌細胞株（PLC/PRF/5）を移植したマウスにおいて腫瘍の増殖を抑制した。さらに、*k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍の他、EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスにおいても、腫瘍増殖を抑制した[29)-31)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソラフェニブトシル酸塩（Sorafenib Tosilate）
化学名：4-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy}-*N*^{2}-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)
分子式：$C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$
分子量：637.03
性　状：本品は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。本品はジメチルスルホキシド又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



融　点：223～231℃
分配係数：本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため、分配係数を測定することはできなかった。

20. 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので、湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

56錠［28錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）社内資料: ラットにおける生殖発生毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.6.1)
2）社内資料: ウサギにおける生殖発生毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.6.2)
3）社内資料: イヌにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.2.1)
4）Mross K, et al.: Eur J Cancer. 2007; 43: 55-63
5）社内資料: ドキソルビシンとの相互作用(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.4.3.3)
6）社内資料: リファンピシンとの相互作用
7）社内資料: ワルファリンとの相互作用(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2)
8）社内資料: ドセタキセルとの相互作用
9）社内資料: フラジオマイシン(ネオマイシン)との相互作用(2014年6月20日承認、CTD2.7.6.14)
10）社内資料: ラットにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.1.1)
11）社内資料: ラットにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.1.2)
12）社内資料: イヌにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.2.3)
13）社内資料: 薬物動態(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1)
14）社内資料: 食事の影響(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.1.2.3)
15）社内資料: タンパク結合(2008年1月25日承認、CTD2.6.4.4.1)
16）社内資料: 薬物動態(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
17）社内資料: 腎機能障害のある被験者における薬物動態(外国人)
18）Furuse J, et al.: Cancer Sci. 2008; 99: 159-165
19）社内資料: 薬物間相互作用(*in vitro*)(2008年1月25日承認、CTD2.6.4.5.1.5)
20）Lathia C, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 57: 685-692
21）社内資料: 薬物間相互作用(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.4.2)
22）社内資料: 腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2008年1月25日承認、CTD2.7.6.23)
23）Escudier B, et al.: N Engl J Med. 2007; 356: 125-134
24）Llovet JM, et al.: N Engl J Med. 2008; 359: 378-390
25）社内資料: 甲状腺癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2014年6月20日承認、CTD2.7.6.1)
26）社内資料: 甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
27）Kudo M, et al.: Eur J Cancer. 2011; 47: 2117-2127
28）社内資料: 肝細胞癌患者を対象とした市販後の国際共同第Ⅲ相臨床試験
29）Wilhelm SM, et al.: Cancer Research. 2004; 64: 7099-7109
30）Chang YS, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2007; 59: 561-574
31）Liu L, et al.: Cancer Research. 2006; 66: 11851-11858

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年2月改訂（第4版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2021年12月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

	カプセル4mg	カプセル10mg
承認番号	22700AMX00640000	22700AMX00641000
販売開始	2015年5月	2015年5月

抗悪性腫瘍剤
レンバチニブメシル酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品[注]

レンビマ®カプセル4mg
レンビマ®カプセル10mg
Lenvima® capsules

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

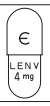
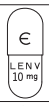
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レンビマカプセル4mg	レンビマカプセル10mg
有効成分	1カプセル中 レンバチニブメシル酸塩4.90mg（レンバチニブとして4mg）	1カプセル中 レンバチニブメシル酸塩12.25mg（レンバチニブとして10mg）
添加剤	結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム	結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	レンビマカプセル4mg	レンビマカプセル10mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
識別コード	ЄLENV 4mg	ЄLENV 10mg
外形		
全長（mm）	14.3	14.3
質量（mg）	137	137
号数	4	4
色	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄赤色不透明 内容物 白色の顆粒	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄色不透明 内容物 白色の顆粒

＊＊4. 効能又は効果

〈レンビマカプセル4mg〉

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈レンビマカプセル10mg〉

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

5.1 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3参照］

〈切除不能な胸腺癌〉

5.5 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4参照］

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

＊5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

＊5.8 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊＊5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊＊6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
レンビマカプセル4mg レンビマカプセル10mg	根治切除不能な甲状腺癌 切除不能な胸腺癌	通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

	効能又は効果	用法及び用量
レンビマカプセル4mg	切除不能な肝細胞癌	通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌〉

＊**7.1** 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回20mg、14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧 [8.1、9.1.1、11.1.1参照]	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する(悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること)。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊＊**7.3** 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.4 臨床試験において、中等度（Child-Pughスコア7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。[9.3.2参照]

7.5 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mgを1日1回投与	8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与
8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与	投与を中止する

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧 [8.1、9.1.1、11.1.1参照]	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
血液毒性及び蛋白尿 [8.2、8.3、11.1.7、11.1.13参照]	Grade 3の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2回目以降の副作用発現時は1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくはGrade 1以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を1段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること)。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 3の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する(悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること)。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊＊**7.6** 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧 [8.1、9.1.1、11.1.1参照]	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は忍容性のあるGrade 2以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.2、7.5、7.6、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[7.5、11.1.7参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.5、11.1.13参照]

8.4 肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査、血中アンモニア値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.5 心機能不全があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー、十二誘導心電図検査等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.6 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.4、11.1.15参照]

8.7 疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.8 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[11.1.14参照]

8.9 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17参照]

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

8.10 本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.2、7.5、7.6、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 脳転移のある患者

転移部位からの出血があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3、11.1.4参照]

9.1.4 外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.6、11.1.15参照]

9.1.5 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者

腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意すること。[8.10、11.1.2参照]

9.1.6 肺転移を有する患者

気胸が発現するおそれがある。[11.1.8参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。なお、重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者

減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。なお、中等度（Child-Pughスコア9）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。[7.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。[15.2.2参照]

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）及びCYP3Aの基質となる。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管のP-gp活性を阻害することによる。
CYP3A／P-gp誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 高血圧**

高血圧（56.8%）、高血圧クリーゼ（0.2%）等があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、7.5、7.6、8.1、9.1.1参照]

＊＊**11.1.2 出血**（14.9%）

鼻出血、血尿、消化管出血、喀血、脳出血、肺出血、腫瘍出血等の出血があらわれることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、喀血や吐血のおそれがある。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.10、9.1.2、9.1.5参照]

＊＊**11.1.3 動脈血栓塞栓症**（1.8%）

心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

＊＊**11.1.4 静脈血栓塞栓症**（2.4%）

肺塞栓症、深部静脈血栓症、門脈血栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

＊＊**11.1.5 肝障害**

AST、ALT等の上昇を伴う肝障害（20.1%）、アルブミン低下（3.8%）、肝性脳症（1.1%）、肝不全（0.4%）等があらわれることがある。[8.4参照]

＊＊**11.1.6 急性胆嚢炎**（0.6%）

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されている。

＊＊**11.1.7 腎障害**

蛋白尿（29.7%）、腎機能障害（1.8%）、腎不全（0.7%）、ネフローゼ症候群（0.2%）等があらわれることがある。[7.5、8.2参照]

＊＊**11.1.8 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸**

腸管穿孔（0.4%）、気胸（0.2%）、痔瘻（0.1%）、腸膀胱瘻（0.1%）等があらわれることがある。[9.1.6参照]

＊＊**11.1.9 可逆性後白質脳症症候群**（0.3%）

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

＊＊**11.1.10 心障害**

心電図QT延長（4.1%）、駆出率減少（0.9%）、心不全（0.6%）、心房細動・粗動（0.4%）等があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊**11.1.11 手足症候群**（29.1%）

＊＊**11.1.12 感染症**

気道感染（1.4%）、肺炎（1.3%）、敗血症（0.4%）等があらわれることがある。

＊＊**11.1.13 骨髄抑制**

血小板減少（17.2%）、好中球減少（8.2%）、白血球減少（7.8%）、貧血（7.2%）、リンパ球減少（4.2%）等があらわれることがある。感染症、出血傾向等の発現に留意すること。[7.5、8.3参照]

＊＊**11.1.14 低カルシウム血症**（2.5%）

副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8参照]

＊＊**11.1.15 創傷治癒遅延**

治癒不良（0.3%）、創離開（0.2%）等があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.6、9.1.4参照]

＊＊**11.1.16 間質性肺疾患**（1.8%）

＊＊**11.1.17 甲状腺機能低下**（37.5%）[8.9参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
＊＊ 消化器	下痢(45.1%)	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔内乾燥、便秘、血中リパーゼの上昇、口腔咽頭痛、消化不良、血中アミラーゼの上昇	瞧下障害、舌痛、膵炎	
＊＊ 全身症状	疲労(30.6%)	無力症	浮腫、発熱	疼痛、創傷	
＊＊ 精神神経系		発声障害、頭痛、味覚異常	めまい	睡眠障害	
＊＊ 代謝	食欲減退(36.9%)		血中コレステロールの上昇、血中トリグリセリドの上昇	血中カリウムの低下、脱水	
＊＊ 筋骨格系		関節痛、筋肉痛		四肢痛、筋痙縮、背部痛	
＊＊ 呼吸器				咳嗽、呼吸困難	
＊＊ 皮膚		発疹	瘙痒症、皮膚乾燥、皮膚病変	脱毛症、皮膚炎	
＊ その他		体重減少		CRPの上昇	甲状腺炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は湿気に不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット、イヌ及びサル）の病理組織学的検査において、精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。[9.4参照]

15.2.2 反復投与毒性試験において、ラット及びサル（成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。[9.7参照]

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。

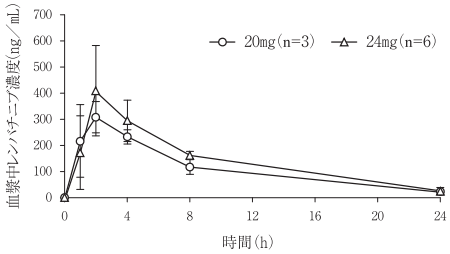
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

＊＊**(1) 固形がん患者**

日本人固形がん患者9例に本剤20mg[注)]又は24mg[注)]を1日1回経口投与したときの、初回投与時の血漿中レンバチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び1日1回反復投与した15日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンバチニブのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}24h)}$ には用量比例性が認められた。反復投与15日後の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、C_{max}及びAUC $_{(0\text{-}24h)}$ の累積係数の平均値は、20mg投与群で1.27及び1.44、24mg投与群で1.42及び1.32であった[1)]。



日本人固形がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中レンバチニブ濃度（1日目）　（平均値±標準偏差）

日本人固形がん患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中レンバチニブの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng／mL)	AUC $_{(0\text{-}24h)}$ (ng・h／mL)	t_{max}^{c} (h)
20mg／日[注)]	1日目 (n=3)	309±60.1	2500±647	2（2–2）
	15日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2（2–2）
24mg／日[注)]	1日目 (n=6)	418±167	3150±352[a]	2（2–4）
	15日目 (n=6)	518±209	4140±1350[b]	2（2–4）

平均値±標準偏差

a:n=4、b:n=5、c:中央値（最小値–最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「根治切除不能な甲状腺癌」、「切除不能な胸腺癌」は24mg／日、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において20mg／日、「切除不能な肝細胞癌」は体重60kg以上の場合は12mg／日、体重60kg未満の場合は8mg／日である。

(2) 肝細胞癌患者

国際共同第Ⅲ相試験において、日本人及び外国人肝細胞癌患者に開始用量として本剤8mg（体重60kg未満）又は12mg（体重60kg以上）を1日1回反復経口投与したときのレンバチニブの血漿中トラフ濃度を開始用量ごとに表に示した。開始用量8mgとした場合と12mgとした場合との間でレンバチニブの血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるレンバチニブの血漿中トラフ濃度

測定時点	開始用量			
	8mg		12mg	
	N	C_{trough} (ng/mL)	N	C_{trough} (ng/mL)
第1サイクル第15日目	136	37.70±25.58	299	40.83±34.97
第2サイクル第1日目	128	36.80±33.01	275	37.30±28.19
第3サイクル第1日目	62	32.46±33.83	139	40.95±40.39
第4サイクル第1日目	65	29.74±28.01	136	38.25±36.82
第5サイクル第1日目	65	36.07±40.59	129	34.02±27.09
第6サイクル第1日目	59	38.73±50.49	128	32.94±25.89

平均値±標準偏差

16.2 吸収

＊＊**16.2.1 食事の影響**

外国人健康成人16例に本剤10mg[注)]をクロスオーバー法により、空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して、食後投与のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}inf)}$ の臨床的に意味のある変化は認められなかった[2)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「根治切除不能な甲状腺癌」、「切除不能な胸腺癌」は24mg／日、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において20mg／日、「切除不能な肝細胞癌」は体重60kg以上の場合は12mg／日、体重60kg未満の場合は8mg／日である。

16.3 分布

レンバチニブの蛋白結合率は97.9～98.6%（*in vitro*試験）、96.6～98.2%（日本人固形がん患者）であった。主な結合蛋白はアルブミンであった[3)、4)]。

16.4 代謝

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3Aにより代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合する[5)]（*in vitro*試験）。

外国人固形がん患者6例に^{14}C標識-レンバチニブ24mgを単回経口投与した結果、血漿中の放射能の大部分は未変化体であった[6)]。[10.参照]

16.5 排泄

外国人固形がん患者6例に^{14}C標識-レンバチニブ24mgを単回経口投与したとき、投与10日後までに投与した総放射能の25%が尿中に、64%が糞中に回収された。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ0.38%及び2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は、約35.4時間であった[6)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

レンバチニブ24mgを外国人の腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス［CL_{cr}］：≥90mL／min、n＝8）、軽度（CL_{cr}：60～89mL／min）、中等度（CL_{cr}：30～59mL／min）及び重度（CL_{cr}：15～29mL／min）の腎機能障害を有する被験者（各6例）に単回投与した。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者におけるC_{max}は健康被験者のそれぞれ1.0、0.61及び0.87倍であり、AUC $_{(0\text{-}inf)}$ は、健康被験者のそれぞれ1.0、0.90及び1.2倍であった[7)]。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤10mgを外国人の肝機能が正常な被験者（n＝8）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者（各6例）に単回投与した。また、本剤5mgを外国人の重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者（6例）に単回投与した。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正したC_{max}は健康被験者のそれぞれ0.97、0.79及び1.1倍であり、投与量補正したAUC $_{(0\text{-}inf)}$ は健康被験者のそれぞれ1.2、1.1及び1.8倍であった[8)]。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

外国人健康成人16例に、レンバチニブをケトコナゾールと併用投与した際のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は、レンバチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ19%及び15%上昇した[9]。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

外国人健康成人15例に、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は、レンバチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ33%及び31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に、レンバチニブをリファンピシンと同時併用投与した際のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ24%及び37%減少した[10]。[10.2参照]

16.7.3 その他

レンバチニブは、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となること、及びUGT1A1を阻害すること（IC_{50}値：10.6μmol／L）が示されている[5)、11)]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

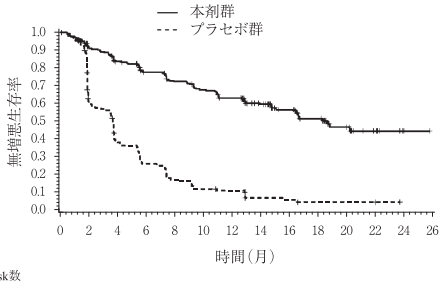
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性（ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている）の分化型甲状腺癌患者（乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌）392例（本剤群261例［日本人患者30例］、プラセボ群131例［日本人患者10例］）において、プラセボを比較対照として本剤24mgを1日1回投与した場合の有効性と安全性を評価した。

なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の喀血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3週間以内に大手術を受けた患者、及びQTc間隔が480ms超の患者は除外された。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は本剤投与群で18.3ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月であり、本剤はプラセボ群に対してPFSを有意に延長した（P<0.0001；層別Log Rank検定、ハザード比：0.21、99%信頼区間：0.14、0.31）[12)]。

無作為化期において、本剤が投与された261例（日本人30例を含む）中254例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧177例（67.8%）、下痢159例（60.9%）、食欲減退135例（51.7%）、体重減少123例（47.1%）、悪心107例（41.0%）、疲労104例（39.8%）、口内炎96例（36.8%）、蛋白尿85例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例（31.8%）等であった。[5.2参照]

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群：	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
プラセボ群：	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌［ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている］、切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌）43例に対し、本剤24mgを1日1回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ23例、8例及び11例であった[13)]。

43例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例（86.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群34例（79.1%）、食欲減退33例（76.7%）、疲労31例（72.1%）、蛋白尿25例（58.1%）、口内炎24例（55.8%）及び下痢22例（51.2%）であった。[5.2参照]

n（%）	分化型甲状腺癌 (N=23)	甲状腺髄様癌 (N=8)	甲状腺未分化癌 (N=11)
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	16（69.6）	1（12.5）	3（27.3）
安定（SD）	7（30.4）	7（87.5）	7（63.6）
病勢進行（PD）	0	0	1（9.1）

〈切除不能な肝細胞癌〉

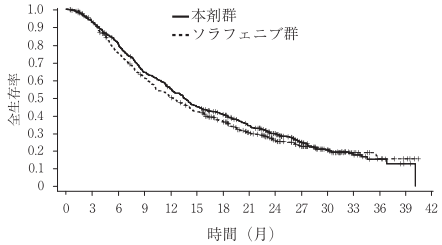
17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者954例（本剤群478例［日本人患者81例］、ソラフェニブ群476例［日本人患者87例］）において、ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価した。本剤群では体重60kg以上の患者には本剤12mgを1日1回、体重60kg未満の患者には本剤8mgを1日1回投与した。

なお、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。主要評価項目である全生存期間（OS）において、ハザード比（95%信頼区間）は0.92（0.79、1.06）であり、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された（OSの中央値：本剤群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月）[14)]。

本剤が投与された476例（日本人81例を含む）中447例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧189例（39.7%）、下痢143例（30.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群126例（26.5%）、食欲減退122例（25.6%）、蛋白尿114例（23.9%）、疲労111例（23.3%）、発声障害104例（21.8%）等であった。[5.4参照]

全生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群：	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
ソラフェニブ群：	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

〈切除不能な胸腺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法歴を有する切除不能な胸腺癌患者[注)]42例に対し、本剤24mgを1日1回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は38.1%（90%信頼区間：25.6、52.0）であった[15)]。また安全性評価対象42例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例（88.1%）、蛋白尿30例（71.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群29例（69.0%）、甲

状腺機能低下症27例（64.3%）、血小板数減少22例（52.4%）及び下痢21例（50.0%）であった。[5.6参照]
注）正岡-古賀分類Ⅲa～Ⅳb 又は術後再発の患者が臨床試験に組入れられた。

n（%）	切除不能な胸腺癌 （N=42）
完全奏効（CR）	0
部分奏効（PR）	16（38.1）
安定（SD）	24（57.1）
病勢進行（PD）	2（4.8）

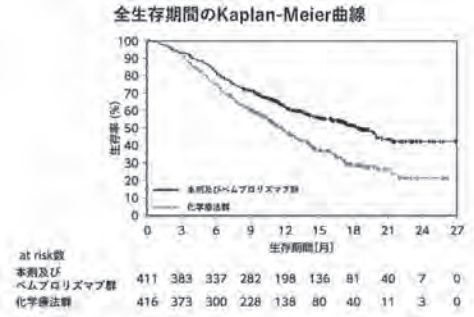
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

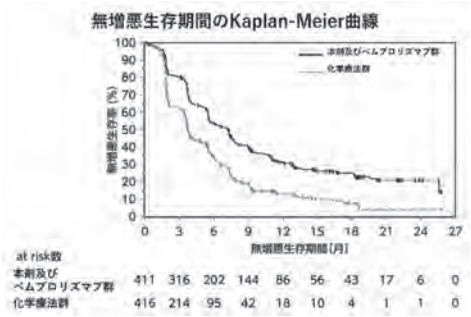
＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤20mg1日1回投与とペムブロリズマブ200mg3週間間隔投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）[注]を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、OSの中央値は本剤とペムブロリズマブの併用群では18.3ヵ月、化学療法群では11.4ヵ月（P＜0.0001；層別Log Rank検定、ハザード比：0.62、95%信頼区間：0.51、0.75）、PFSの中央値は本剤とペムブロリズマブの併用群では7.2ヵ月、化学療法群では3.8ヵ月（P＜0.0001；層別Log Rank検定、ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.47、0.66）であり、本剤とペムブロリズマブの併用群は化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した[16]。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤（①ドキソルビシン（605例）又は②パクリタキセル（222例））別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とペムブロリズマブの併用群のPFSのハザード比［95%信頼区間］は、それぞれ①0.47［0.39、0.58］及び②0.85［0.61、1.20］であった。また、OSのハザード比［95%信頼区間］は、それぞれ①0.49［0.39、0.61］及び②1.40［0.93、2.12］であった（2020年10月26日カットオフ）。

安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日カットオフ）。[5.9参照]

注）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^{2}を3週間隔投与、又はパクリタキセル80mg/m^{2}を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。





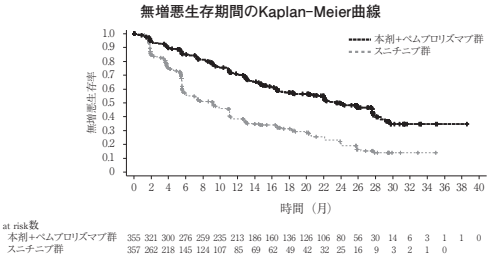
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[注]712例（日本人73例を含む）を対象に、本剤20mg1日1回投与とペムブロリズマブ200mg3週間間隔投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤とペムブロリズマブ併用群では23.9ヵ月、スニチニブ群では9.2ヵ月（P＜0.0001；層別Log Rank検定、ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.32、0.49）であり、本剤とペムブロリズマブの併用群はスニチニブ群と比較して有意に延長した[17]。

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、疲労113例（32.1%）、口内炎113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）、無力症71例（20.2%）等であった。

注）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レンバチニブは、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1-3）、線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1-4）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α、幹細胞因子受容体（KIT）、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子（RET）等の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また、レンバチニブは、VEGF及びFGFによって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害した[18),19)]。

＊＊18.2 抗腫瘍効果

レンバチニブは、ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株（K1）、ヒト甲状腺濾胞癌由来細胞株（RO82-W-1）、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株（TT）、ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8305C）、ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株（SW579）、ヒト肝

細胞癌由来細胞株（Hep 3B2.1-7、LIXC-012及びPLC/PRF/5）、肝細胞癌患者由来腫瘍組織片（LI0050及びLI0334）、ヒト胸腺癌由来細胞株（Ty-82）及びマウス腎細胞癌由来細胞株（RAG）を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[20)~23)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：レンバチニブメシル酸塩（Lenvatinib Mesilate）

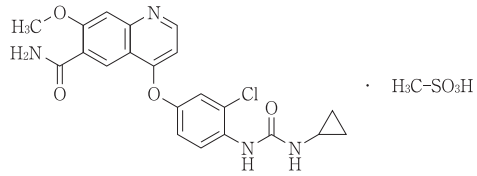
化学名：4-{3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

分子式：$C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$

分子量：522.96

性　状：レンバチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。
本品は水、メタノール又はN-メチルピロリドンに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



融　点：221～224℃（分解）

分配係数：log P＝3.30（1-オクタノール／水系）

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈レンビマカプセル4mg〉

20カプセル［10カプセル（PTP）×2］

〈レンビマカプセル10mg〉

20カプセル［10カプセル（PTP）×2］

23．主要文献

1）社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.6）［LEN-0001］

2）Shumaker R. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,2014；52（4）：284-291［LEN-0002］

3）社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.4.4.2）［LEN-0005］

4）Yamada K. et al.：Clin. Cancer Res.,2011；17（8）：2528-2537［LEN-0006］

5）社内資料：代謝（*in vitro*及び*in vivo*）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.3.2.3）［LEN-0003］

6）社内資料：がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1,2.7.6.9）［LEN-0004］

7）社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2）［LEN-0009］

8）社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1）［LEN-0008］

9）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3.1）［LEN-0010］

10）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3.2）［LEN-0011］

11）社内資料：トランスポーター（*in vitro*）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.4.8.1）［LEN-0018］

12）社内資料：^{131}Ⅰ難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.17）［LEN-0012］

13）社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.16）［LEN-0014］

14）社内資料：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.1）［LEN-0168］

15）社内資料：NCCH1508試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.1）［LEN-0470］

＊16）社内資料：進行子宮体癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2021年12月24日承認、CTD 2.7.6）［LEN-0653］

＊＊17）社内資料：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）［LEN-0720］

18）社内資料：*In vitro*薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.2.2.1）［LEN-0015］

19）社内資料：*In vitro*薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1）［LEN-0169］

20）社内資料：*In vivo*薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.2.2.2）［LEN-0016］

21）社内資料：*In vivo*薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）［LEN-0170］

22）社内資料：効力を裏付ける試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2）［LEN-0508］

＊＊23）社内資料：*In vivo*薬理試験（3）［LEN-0721］

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン

〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10

フリーダイヤル　0120-419-497

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売提携

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

D34428-8

CODE　DI-T-LEN114

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年10月改訂（第10版）
＊2022年７月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：凍結を避け，2～8℃で保存
有効期間：24箇月

	20mg	50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ヤーボイ® 点滴静注液 20mg
ヤーボイ® 点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。

1.2 本剤投与により，重篤な下痢，大腸炎，消化管穿孔があらわれることがあり，本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し，死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく，投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2，11.1.1，11.1.2参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
成分		1バイアル中の分量	
		4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	20mg	50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg	31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg	58.4mg
	D-マンニトール	40mg	100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg	0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg	1.10mg
	その他pH調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で，微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

4．効能又は効果
○根治切除不能な悪性黒色腫
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○根治切除不能な進行・再発の食道癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。特に，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.4参照］
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.4 IMDC[注1)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
5.5「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］
注1）International Metastatic RCC Database Consortium
〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉
5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては，ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお，承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと。［17.1.6参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.11 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.7，17.1.8参照］
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.14「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

6．用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫，根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 副作用が発現した場合には，下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・Grade3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。
・Grade3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade2以上の眼障害 ・Grade4の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

7.2 本剤は，30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること。また，本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は，PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ，PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること。［17.1.1-17.1.4参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.7，17.1.8参照］

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は，PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。

8.2 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢，大腸炎，下垂体機能低下症等）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，本剤投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合は，適切な処置を行うこと。［1.2参照］

8.3 肝不全，肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に確認すること。［11.1.3参照］

8.4 下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全があらわれることがあるので，定期的に内分泌機能検査（TSH，遊離T3，遊離T4，ACTH，血中コルチゾール等の測定）を行い，患者の状態を十分に確認すること。また，必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5参照］

8.5 筋炎があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.9参照］

8.6 心筋炎があらわれることがあるので，胸痛，CK上昇，心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10参照］

＊＊**8.7** ぶどう膜炎があらわれることがあるので，眼の異常の有無を定期的に確認すること。また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.12参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか，本剤投与中の患者が妊娠した場合は，本剤投与による催奇形性，流産等が生じる可能性があることについて，患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており，本剤は胎児へ移行する可能性がある。また，動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により，AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で，泌尿生殖器系の奇形，早産，出生児低体重が認められ，AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で，流産，死産，出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で，乳汁中への移行が認められている。また，ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため，本剤も移行する可能性がある[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 大腸炎（6.6%, 4.2%）, **消化管穿孔**（1.3%*, 0.1%未満）
死亡に至った例も報告されている。また，消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［1.2参照］

11.1.2 重度の下痢（4.0%，3.6%）
［1.2参照］

11.1.3 肝不全，肝機能障害
肝不全（0.7%，頻度不明），ALT上昇（3.3%，10.1%），AST上昇（2.6%，9.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。［8.3参照］

11.1.4 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*, 頻度不明），薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎（1.3%，3.4%），**下垂体機能低下症**（2.0%，1.3%），**甲状腺機能低下症**（1.3%，14.0%），**副腎機能不全**（1.3%，4.1%）
異常が認められた場合には，本剤の投与延期，副腎皮質ホルモン剤の投与，ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.6 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群（0.3%*，0.1%未満）等の末梢神経障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害
腎不全（1.3%, 1.9%）等の腎障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺疾患
急性呼吸窮迫症候群（0.3%*，頻度不明），肺臓炎（0.3%*，6.0%），間質性肺疾患（頻度不明，0.9%）等があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎（頻度不明，0.4%）
［8.5参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明，0.2%）
［8.6参照］

11.1.11 Infusion reaction（0.7%，3.4%）
異常が認められた場合には，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

＊＊**11.1.12 ぶどう膜炎**（1.3%，0.4%）
［8.7参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，併用投与時の順に記載した。

*：単独投与における海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)，発疹	そう痒性皮疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，全身性そう痒症，尋常性白斑，脱毛症，寝汗	皮膚炎，湿疹，蕁麻疹，皮膚剥脱，皮膚乾燥，白血球破砕性血管炎，毛髪変色
消化器	悪心，嘔吐，腹痛	腹部不快感，下腹部痛，便秘，放屁	胃腸出血，胃食道逆流性疾患，食道炎，腹膜炎，胃腸炎，憩室炎，膵炎，腸炎，胃潰瘍，大腸潰瘍，イレウス，リパーゼ上昇，血中アミラーゼ上昇，口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下，血中甲状腺刺激ホルモン上昇，血中コルチゾール減少，血中コルチコトロピン減少，血中テストステロン減少，血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇，血中ビリルビン上昇	肝炎，肝腫大，黄疸，γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎，腎尿細管性アシドーシス，血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽，呼吸困難	呼吸不全，肺浸潤，肺水腫，アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛，筋肉痛，背部痛，頚部痛	関節炎，筋骨格痛，筋痙縮，リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労（21.2%），発熱	悪寒，無力症，倦怠感，浮腫，体重減少，インフルエンザ様疾患，局所腫脹，注射部位疼痛，注射部位反応	粘膜の炎症，疼痛，多臓器不全，全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アルカローシス
＊＊ 眼		霧視	眼痛，硝子体出血，視力低下，結膜炎，眼の異物感，フォークト・小柳・原田病
神経系		頭痛，味覚異常	末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，浮動性めまい，嗜眠，失神，構語障害，脳浮腫，脳神経障害，運動失調，振戦，ミオクローヌス，重症筋無力症様症状，髄膜炎
精神			錯乱状態，精神状態変化，うつ病，リビドー減退
心・血管系		潮紅，低血圧，ほてり	血管炎，血管障害，末梢性虚血，起立性低血圧，不整脈，心房細動
血液		貧血	溶血性貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，血小板減少症，好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染，気道感染
生殖器			無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)，発疹（20.1%），斑状丘疹状皮疹	脱毛症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，紅斑，毛髪変色，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，蕁麻疹，乾癬，尋常性白斑，皮膚乾燥	
消化器	下痢（23.5%），腹痛，便秘，悪心，嘔吐	口内乾燥，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害，十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加，自己免疫性甲状腺障害，副甲状腺機能低下症	

	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP上昇，γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇，尿細管間質性腎炎，腎炎	
呼吸器		咳嗽，口腔咽頭痛，胸水，発声障害，呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症，関節硬直，壊死性筋炎，リウマチ性多発筋痛，ミオパチー，筋肉痛	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労（21.8%），無力症，発熱	インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少，顔面浮腫	
代謝	食欲減退，高アミラーゼ血症，高リパーゼ血症	脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス	
＊＊ 眼		眼乾燥，霧視，視力障害，上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全，感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，脳炎，浮動性めまい，回転性めまい，重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安，うつ病，不眠症，錯乱状態	
心・血管系		頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心房細動，徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症	
感染症		結膜炎，肺炎，気道感染，気管支炎	
その他		過敏症，LDH上昇，CRP上昇，サルコイドーシス	

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に，溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが，微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお，着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は，そのまま，もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し，投与すること。

14.1.3 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は，0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は，独立したラインにより投与すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。また，本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/kgを投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[2]（外国人における成績）。

表1： 単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax（μg/mL）*	84.5（38%）
AUC（0-21d）（μg・h/mL）*	12383（32%）
Tmax（h）**	1.75（1.5，4.0）
T-HALF（day）***	17.3（11.0）
CL（mL/h）***	13.8（8.1）
Vss（L）***	5.88（1.61）

*：幾何平均値（変動係数），**：中央値（最小値，最大値），
***：平均値（標準偏差）

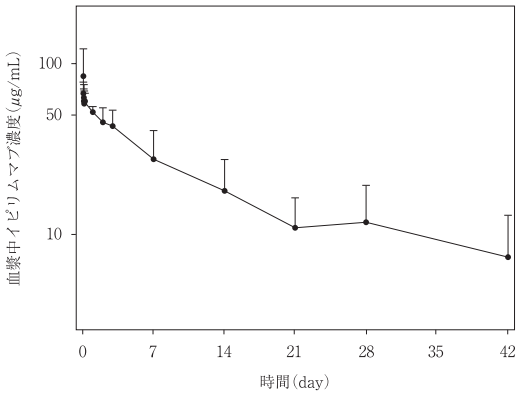


図1： 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す[3]。

表2： 反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル（測定日）	ピーク濃度（μg/mL）*	トラフ濃度（μg/mL）*
1（1日目）	59.0（36%）[20]	－
3（43日目）	79.0（27%）[16]	16.4（25%）[14]
4（64日目）	－	17.5（31%）[14]

*：幾何平均値（変動係数）［例数］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第2相試験（CA184396試験）

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者20例（前治療歴を有する患者16例，前治療歴のない患者4例）を対象として，本剤3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注した[3]。有効性評価項目であった奏効率（修正WHO規準に基づく主治医判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））は10.0%（95%信頼区間：1.2，31.7%）であった。

本剤が単独投与された60.0%（12/20例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹35.0%（7/20例），発熱，AST上昇，ALT上昇各15.0%（3/20例），そう痒症，食欲減退，下痢各10.0%（2/20例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.2 海外第3相試験（MDX010-20試験）

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者*1 676例を対象として，本剤3mg/kgとgp100*2，本剤3mg/kg又はgp100を3週間間隔で4回投与した（本剤は点滴静注，gp100は皮下注射）。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった[4]。

*1：HLA-A2*0201陽性患者のみが対象
*2：悪性黒色腫由来の抗原ペプチド，未承認

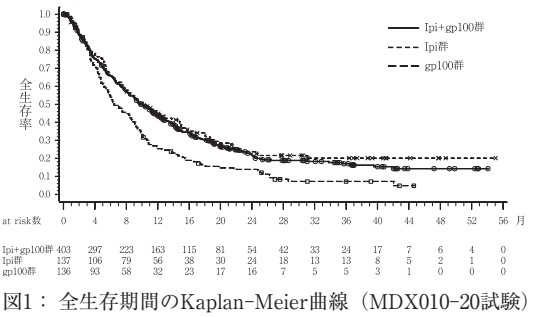


図1： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（MDX010-20試験）

表1： 既治療患者に対する効果（MDX010-20試験）

	本剤+gp100 併用群 （n=403）	本剤群 （n=137）	gp100群 （n=136）
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	10.0 （8.5,11.5）	10.1 （8.0,13.8）	6.4 （5.5,8.7）
gp100群に対する ハザード比 （95%信頼区間）	0.68 （0.55,0.85）	0.66 （0.51,0.87）	－
gp100群に対するp値 （両側有意水準）	0.0004 （0.05）	0.0026	－
本剤群に対する ハザード比 （95%信頼区間）	1.04 （0.83,1.30）	－	－
本剤群に対するp値	0.7575	－	－

本剤が単独投与された80.2%（105/131例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢27.5%（36/131例），そう痒症，疲労各24.4%（32/131例），悪心23.7%（31/131例），発疹19.1%（25/131例），嘔吐12.2%（16/131例），食欲減退11.5%（15/131例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.3 国内第2相試験（ONO-4538-17試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象として，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与[*3]した[5]。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3，52.8%）であった。なお，事前に設定した閾値は23.8%であった。

表2： 有効性成績（ONO-4538-17試験）

	例数 （%）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　　定（SD）	12（40.0）
進　　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

[*3]：本剤1回3mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された100%（30/30例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹60.0%（18/30例），下痢53.3%（16/30例），発熱，高リパーゼ血症各40.0%（12/30例），AST上昇，ALT上昇各36.7%（11/30例），そう痒症33.3%（10/30例），食欲減退26.7%（8/30例），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常各23.3%（7/30例），嘔吐20.0%（6/30例），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛各16.7%（5/30例），ALP上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心各13.3%（4/30例），口内炎10.0%（3/30例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.4 海外第3相試験（CA209067試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*4]群314例，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独（N単独）群316例，本剤単独群315例）を対象に，本剤単独群を対照としてN+I併用群とN単独群の有効性及び安全性を検討した[6]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群でNE[*5]［NE，NE］ヵ月，本剤単独群で19.98［17.08，24.61］ヵ月であり，N+I併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.55［98%信頼区間：0.42，0.72］，p<0.0001［層別log-rank検定］，2016年8月1日データカットオフ）。

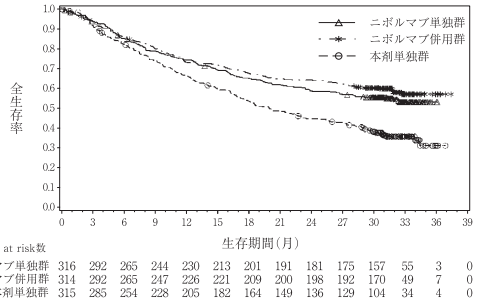


図2： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

また，腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下，「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき，PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

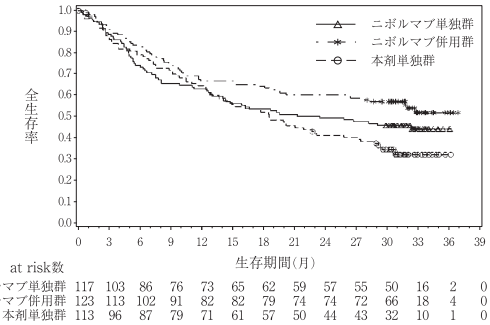


図3： PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

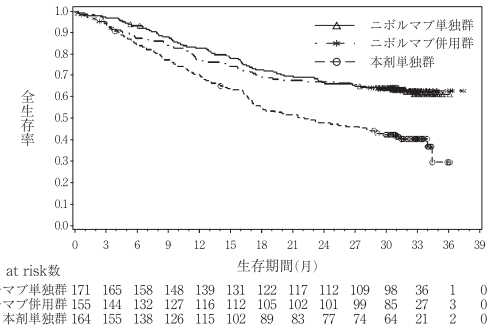


図4： PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

表3： PD-L1発現率別の全生存期間（CA209067試験）

PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] （ヵ月）[*5]	ハザード比 [95%信頼区間]
＜1%	N+I併用群	123	NE [26.45,NE]	0.59 [0.42,0.83]
	本剤単独群	113	18.56 [13.67,23.20]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE,NE]	0.54 [0.39,0.74]
	本剤単独群	164	22.11 [17.08,29.67]	
＜1%	N+I併用群	123	NE [26.45,NE]	0.74 [0.52,1.06]
	N単独群	117	23.46 [13.01,NE]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE,NE]	1.03 [0.72,1.48]
	N単独群	171	NE [NE,NE]	

[*4]：本剤1回3mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

[*5]：NEは推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された95.8%（300/313例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢45.4%（142/313例），疲労37.7%（118/313例），そう痒症35.8%（112/313例），発疹29.1%（91/313例），悪心28.1%（88/313例），発熱，食欲減退各19.2%（60/313例），ALT上昇18.8%（59/313例），AST上昇，甲状腺機能低下症各16.3%（51/313例），嘔吐16.0%（50/313例），高リパーゼ血症14.4%（45/313例），関節痛13.4%（42/313例），大腸炎13.1%（41/313例），斑状丘疹状皮疹12.1%（38/313例），呼吸困難11.5%（36/313例），頭痛，甲状腺機能亢進症各10.9%（34/313例）であった。［5.2，7.3参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.5 国際共同第3相試験（CA209214試験）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1096例（日本人患者72例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*6]群550例，スニチニブ群546例）を対象に，スニチニブを対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC[*7]リスク分類Intermediate及びPoorリスク患者（N+I併用群425例，スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群でNE[*8]［28.16，NE］ヵ月，スニチニブ群で25.95［22.08，NE[*8]］ヵ月であり，N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［99.8%信頼区間：0.44，0.89］，p<0.0001［層別log-rank検定］，2017年8月7日データカットオフ）[7]。

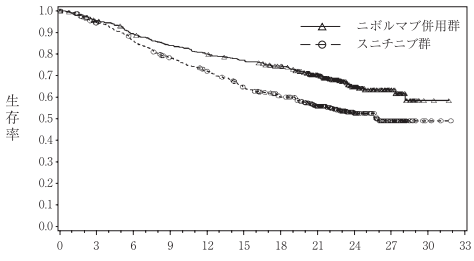


図5： Intermediate及びPoorリスク患者の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209214試験）

*6：本剤1回1mg/kgとニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*7：International Metastatic RCC Database Consortium

*8：NEは推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された93.1%（509/547例）に副作用が認められた。主な副作用は，疲労36.9%（202/547例），そう痒症28.2%（154/547例），下痢26.5%（145/547例），発疹21.6%（118/547例），悪心19.9%（109/547例），リパーゼ増加16.5%（90/547例），甲状腺機能低下症15.5%（85/547例），発熱14.4%（79/547例），関節痛13.9%（76/547例），食欲減退13.7%（75/547例），無力症13.2%（72/547例），アミラーゼ増加13.0%（71/547例），ALT増加11.0%（60/547例），嘔吐及び甲状腺機能亢進症10.8%（59/547例）及びAST増加10.6%（58/547例）であった。［5.5参照］

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17.1.6 海外第2相試験（CA209142試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与*9した[8]。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は，54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%，2017年7月6日データカットオフ）であった。

表4： 有効性成績（CA209142試験）

	例数 （%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

*9：本剤1回1mg/kgとニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された73.1%（87/119例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢21.8%（26/119例），疲労17.6%（21/119例），そう痒症16.8%（20/119例），発熱15.1%（18/119例），AST増加14.3%（17/119例），甲状腺機能低下症13.4%（16/119例），悪心12.6%（15/119例），ALT増加11.8%（14/119例），甲状腺機能亢進症10.9%（13/119例）及び発疹10.9%（13/119例）であった。［5.9参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.7 国際共同第3相試験（CA209227試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*10群583例，プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に，化学療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[9]。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例，化学療法群397例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群で17.08［14.95，20.07］ヵ月，化学療法群で14.88［12.71，16.72］ヵ月であり，N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.72%信頼区間：0.65，0.96］，p=0.0066［層別log-rank検定］，2019年7月2日データカットオフ）。

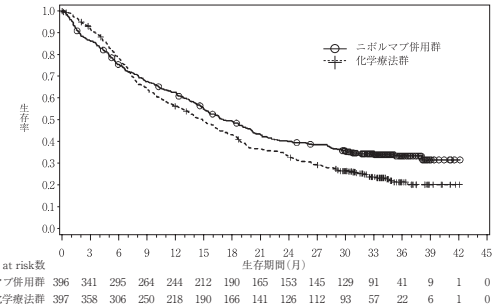


図6： PD-L1発現率が1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209227試験）

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された77.2%（302/391例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹18.7%（73/391例），下痢17.9%（70/391例），そう痒症15.9%（62/391例），疲労14.3%（56/391例），甲状腺機能低下症13.6%（53/391例），食欲減退13.6%（53/391例），悪心10.7%（42/391例）であった。

検定対象とされなかったPD-L1発現率が1%未満の患者（N+I併用群187例，化学療法群186例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群で17.15［12.85，22.05］ヵ月，化学療法群で12.19［9.17，14.32］ヵ月であり，ハザード比0.62［95%信頼区間：0.48，0.78］であった（2019年7月2日データカットオフ）。

*10：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された75.7%（140/185例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢15.1%（28/185例），疲労14.6%（27/185例），発疹13.5%（25/185例），食欲減退12.4%（23/185例），無力症11.4%（21/185例），ALT増加11.4%（21/185例），リパーゼ増加11.4%（21/185例），そう痒症10.8%（20/185例），AST増加10.8%（20/185例），甲状腺機能低下症10.3%（19/185例）であった。［5.11，7.4参照］

17.1.8 国際共同第3相試験（CA2099LA試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*11群361例，プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に，化学療法を対照として，N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した[10]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I+C併用群で14.13［13.24，16.16］ヵ月，化学療法群で10.74［9.46，12.45］ヵ月であり，N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.71%信頼区間：0.55，0.87］，p=0.0006［層別log-rank検定］，2019年10月3日データカットオフ）。

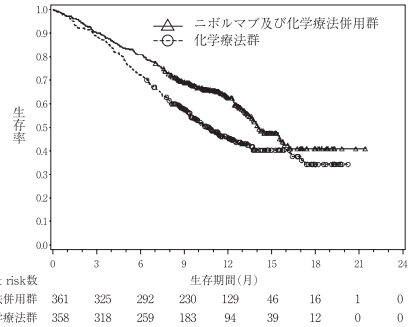


図7： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA2099LA試験）

*11：扁平上皮癌に対しては，本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔，パクリタキセル1回200mg/m^2，カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後，本剤1回1mg/kgを6週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては，本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔，ペメトレキセド1回500mg/m^2，シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後，本剤1回1mg/kgを6週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

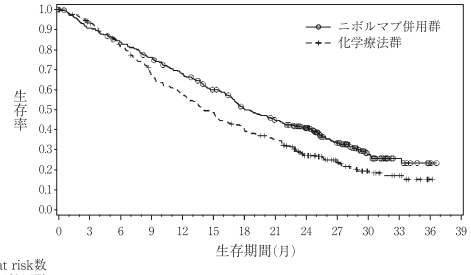
また，化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）又は本剤（本剤の投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された89.9%（322/358例）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心26.3%（94/358例），貧血22.3%（80/358例），下痢20.4%（73/358例），無力症20.4%（73/358例），そう痒症18.4%（66/358例），発疹17.9%（64/358例），疲労16.5%（59/358例），食欲減退15.6%（56/358例），甲状腺機能低下症14.5%（52/358例），嘔吐13.1%（47/358例）であった。［5.11，7.4参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.9 国際共同第3相試験（CA209743試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫605例（日本人患者60例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*12群303例，化学療法群302例）を対象に，ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[11]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は，N+I併用群で18.07［16.82，21.45］ヵ月，化学療法群で14.09［12.45，16.23］ヵ月であり，N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74［96.6%信頼区間：0.60，0.91］，p=0.002［層別log-rank検定］，2020年3月25日データカットオフ）。



at risk数

ニボルマブ併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

図8： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209743試験）

*12：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された80.0%（240/300例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢20.7%（62/300例），そう痒症16.3%（49/300例），発疹14.3%（43/300例），疲労13.7%（41/300例），甲状腺機能低下症10.7%（32/300例）及び悪心10.0%（30/300例）であった。

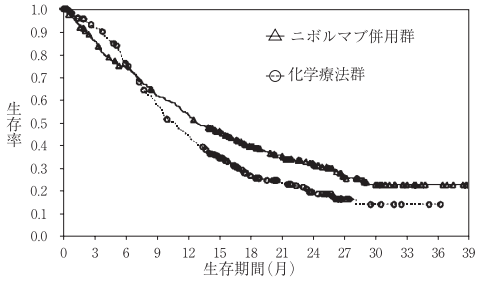
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.10 国際共同第3相試験（CA209648試験）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*13970例（日本人患者394例を含む。本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*14群325例，ニボルマブ（遺伝子組換え）と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）群321例，化学療法群324例）を対象に，化学療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[12]。主要評価項目であるTPS≧1%集団における全生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し，統計学的に有意な延長を示した。さらに，事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果，副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。もう一つの主要評価項目であるTPS≧1%集団における無増悪生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（2021年1月18日データカットオフ）。

表5： TPS≧1%集団及びITT集団における有効性成績（CA209648試験）

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	TPS≧1%	N+I併用群	158	13.70［11.24,17.02］	0.64［98.6%信頼区間 0.46,0.90］
		化学療法群	157	9.07［7.69,9.95］	
	ITT	N+I併用群	325	12.75［11.27,15.47］	0.78［98.2%信頼区間 0.62,0.98］
		化学療法群	324	10.71［9.40,11.93］	
PFS	TPS≧1%	N+I併用群	158	4.04［2.40,4.93］	1.02［98.5%信頼区間 0.73,1.43］
		化学療法群	157	4.44［2.89,5.82］	



at risk数

ニボルマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

図9： ITT集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209648試験）

また，全生存期間及び無増悪生存期間について，TPS<1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

表6： TPS<1%集団における有効性成績（CA209648試験）

	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
OS	N+I併用群	164	11.96［10.09,16.03］	0.96［0.74,1.25］
	化学療法群	166	12.16［10.71,14.00］	
PFS	N+I併用群	164	2.83［1.68,4.17］	1.45［1.13,1.88］
	化学療法群	166	5.75［5.39,6.97］	

*13：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され，大動脈，気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

*14：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された79.5%（256/322例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹17.1%（55/322例），そう痒症13.4%（43/322例）及び甲状腺機能低下症13.4%（43/322例）であった。［5.14，7.5参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

イピリムマブは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり，CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより，活性化T細胞における抑制的調節を遮断し，腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖，活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また，本薬は，制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ，抗腫瘍効果を示すと考えられる。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）
Ipilimumab（Genetical Recombination）

本　質：イピリムマブは，ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは，448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22．包装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL［1バイアル］

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL［1バイアル］

23．主要文献

1）社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2015年7月3日承認，CTD 2.4.4.5）

2）社内資料：海外第1相臨床試験（MDX010-15）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.2）

3）社内資料：国内第2相臨床試験（CA184396）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.11）

4）Hodi FS，et al.：N.Engl.J.Med.，2010；363（8）：711-723

5）社内資料：国内第2相臨床試験（ONO-4538-17）
6）社内資料：海外第3相臨床試験（CA209067）
7）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2018；378：1277-1290（CA209214）
8）Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142）
9）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209227）
10）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2099LA）
11）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209743）（2021年5月27日承認，CTD 2.7.6.5）
12）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209648）

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2 プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号

®：登録商標

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案） 3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 4
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案） 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 6
1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）の設定根拠 7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 9
1.8.4 添付文書（案） 15

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

4.効能又は効果

〇切除不能な肝細胞癌

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D419CC00002 試験）（以下、HIMALAYA 試験）において、T300+D 群（デュルバルマブ 1500 mg Q4W+トレメリムマブ 300 mg 1 回）では、S 群（ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回）と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある全生存期間（OS）の延長が認められ（ハザード比：0.78、96.02% CI：0.65～0.92、p=0.0035）、死亡のリスクは平均 22%低下し、OS の中央値は 2.66 か月延長した。T300+D 群では生存期間の持続的な延長を示し、S 群に比べて 18 か月時点の生存割合は約 7.2%、24 か月時点の生存割合は約 7.9%、36 か月時点の生存割合は約 10.5%高かった。T300+D 群及び S 群の生存曲線は、ランダム化後約 4 か月時点から乖離し始め、それ以降も乖離は持続した。事後解析で経時的な治療効果を検討したところ、S 群に対する T300+D 群のハザード比は、0～4 か月時点（両群の生存曲線が乖離し始めるまでの期間）では 0.93、4～18 か月時点では 0.817、18 か月時点以降では 0.617 であった。さらに、カーネル平滑化曲線を適用したところ、T300+D 群のハザード比推定値は時間とともに著しく低下した。また、生存期間の延長は、事前に規定したサブグループ間で一貫して認められた。

HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく客観的奏効率（ORR）は、T300+D 群（20.1%）では、S 群（5.1%）に比べて約 4 倍高い奏効率が認められた（オッズ比：4.69、95%CI：2.85～8.04、p<0.0001［名目上］）。HIMALAYA 試験では、最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）（T300+D 群 3.1%、S 群 0%）又は部分奏効（PR）（T300+D 群 17.0%、S 群 5.1%）であった患者は、S 群に比べて T300+D 群で多かった。BOR が CR/PR 及び安定（SD）のサブグループの生存曲線は、T300+D 群と S 群で概ね類似していたが、T300+D 群では、長期追跡調査中の患者において効果の持続（tail effect）が示唆され、BOR が CR/PR のサブグループでは、ランダム化後約 31 か月から、BOR が SD のサブグループではランダム化後約 25 か月から、効果の持続が認められた。特に、BOR が CR 又は PR であった患者の数は、T300+D 群は S 群の約 4 倍であり、BOR が PD であった患者では、S 群に比べて T300+D 群で OS の転帰が良好であった。T300+D 群では S 群に比べて、奏効までの期間の中央値は数値的に短く（T300+D 群 2.17 か月、S 群 3.78 か月）、奏効期間の中央値は数値的

に長かったことから（T300+D 群 22.34 か月、S 群 18.43 か月）、T300+D 群では S 群に比べて奏効が早く認められ、その奏効は持続していた。

切除不能な進行 HCC 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（D4190C00022 試験）の結果は、HIMALAYA 試験の結果と一貫しており、主に二次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの相加的ベネフィットを裏付けるものであった。

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性は、全体として各薬剤の既知の安全性プロファイルと類似しており、その忍容性は良好で、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って管理可能なものであった。また、デュルバルマブ単剤療法にトレメリムマブを併用することで、毒性に伴う投与中止に意味のある増加は認められず、トレメリムマブの単回投与後も患者の大部分がデュルバルマブの投与を継続していたことから、本レジメンの忍容性が支持された。HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験（HCC T300+D 併合集団）で最もよく見られた有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。さらに、HIMALAYA 試験の T300+D 群で認められた安全性プロファイルは、ソラフェニブとは異なり、出血リスクの増加を伴わず、治験薬の投与を中止した患者の割合も低かったことから、本レジメンは、現在用いられている治療薬と安全性プロファイルが異なることが示唆された。

HIMALAYA 試験の日本人 HCC 患者から得られた有効性及び安全性の成績、並びに D4190C00022 試験の日本人 HCC 患者から得られた安全性の成績は、全体集団の成績と概ね類似しており、切除不能な日本人 HCC 患者においても、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

以上、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、効能又は効果（案）を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本申請に関連する効能又は効果に関連する注意（案）（1.8.1.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

5.1 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、17.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが重要であることから設定した。

なお、効能又は効果に関連する注意は、承認審査の過程において、以下の記載となった。

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

6.用法及び用量

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の初回投与時に 300mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 4mg/kg（体重）とする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤並びにデュルバルマブ（遺伝子組換え）の休薬等を考慮すること。

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～5 倍以下まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	投与を中止する。
肝機能障害（肝悪性腫瘍があり、ベースライン時の AST 又は ALT が基準値上限を超えている場合）	・ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 1～3 倍以下の患者では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 5～10 倍以下に増加した場合 ・ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍以下の患者では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 8～10 倍以下に増加した場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	・Grade 3 又は 4 の場合 ・腸管穿孔（全 Grade）が発現した場合	投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4 の場合	症状が安定するまで休薬する。

腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	投与を中止する。
筋炎	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、投与を中止する。
	Grade4 の場合	投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2 で 1 週間以上継続した場合 ・Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade4 の場合	投与を中止する。
心筋炎	Grade2 以上の場合	投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade3 又は 4 の場合	投与を中止する。
膵炎	Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade4 の場合	投与を中止する。
脳炎	Grade3 又は 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1 又は 2 の場合	投与を中断若しくは投与速度を 50%減速する。
	Grade3 又は 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1 型糖尿病を除く）	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade4 の場合	投与を中止する。

※：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03 に準じる。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

デュルバルマブ及びトレメリムマブについての設定根拠を記載する。

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（ステージ III）に対するデュルバルマブの既承認の用法及び用量は 10 mg/kg Q2W である。また、進展型小細胞癌に対するデュルバルマブの既承認の用法及び用量は、体重 30 kg 超の患者では、白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、1500 mg Q3W × 4 回、その後はデュルバルマブ単剤において 1500 mg Q4W であり、体重 30 kg 以下の患者では 1 回投与量が 20 mg/kg である。

トレメリムマブの臨床試験は、幾つかの固形がんに対して継続中であり、黒色腫、結腸直腸腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、乳癌、膵癌、腎細胞癌、及び中皮腫等の固形がんに対する臨床試験が完了している。ただし、トレメリムマブは、いずれの国でも本申請日時点で承認されていない。

今回、切除不能な HCC 患者を対象に HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験を実施し、1.8.1.2 項に示したとおり、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性の成績が得られ、デュルバルマブ 1500 mg + トレメリムマブ 300 mg × 1 回、その後デュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法は、切除不能な HCC 患者における適切な用法及び用量であることが確認された。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの母集団薬物動態データでは、特別な患者集団（軽度又は中等度の肝機能異常患者を含む、臨床的に意味のある変化を 30%以上の変化とした）で、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 又はトレメリムマブ 300 mg の用量調整は不要であることが示された。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では体重が 30 kg 超の患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が 30 kg 以下の患者での過剰曝露を防ぐため、投与開始時に体重が 30 kg 以下の患者では、サイクル 1 で体重に基づく用量（デュルバルマブ 20 mg/kg + トレメリムマブ 4 mg/kg）を用いることを推奨する。サイクル 1 の初回投与後に患者の体重が 30 kg 以下となった場合には、体重に基づく用量（デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W）を体重が 30 kg を超えるまで用いることとし、体重が 30 kg を超えた時点から、固定用量であるデュルバルマブ 1500 mg Q4W を投与する。

以上を踏まえ、用法及び用量（案）を「デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の初回投与時に 300mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 4mg/kg（体重）とする。」と設定した。

なお、用法及び用量は、承認審査の過程において、以下の記載となった。

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の投与量は 4mg/kg（体重）とする。

1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）の設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

7.1 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤処置を実施する必要がある事から、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインを参考に設定された CCDS の基準に従い、適切な休薬及び中止基準を設定した。

なお、本申請に関連する用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。

	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	
肝機能障害（ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者）	・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5～5 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加した場合	ベースラインの 2.5 倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの 5 倍超、又は基準値上限の 20 倍超に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～2 倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2 又は 3 の場合	・Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade2 の場合	・Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2 で 1 週間以上継続した場合 ・Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade4 の場合 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。

	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1 型糖尿病を除く）	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。

※：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03 に準じる。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

1.警告
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

（設定根拠）

1.1 本剤の適切な使用のため、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。
1.2 本剤の臨床試験において、本剤とデュルバルマブの併用投与後に間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されていることから、本剤投与後の患者観察、異常が認められた際の検査実施、並びに本剤処置等の対応について、特に注意喚起すべきであるため設定した。

承認審査の過程で間質性肺疾患に関する注意喚起を 1.2 項に追記した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（設定根拠）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］
8.3 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛・悪心・嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［11.1.2 参照］
8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.3-11.1.5 参照］
8.5 肝機能障害・肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］
8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7 参照］
8.7 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］
8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

（設定根拠）

8.1 本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行っていただくことが必要であり、また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから、本項を設定した。
8.2 本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患を早期に検出し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.3 本剤投与後に発現するおそれのある消化管穿孔を早期に検出し、重症化を防止するため、腹痛・悪心・嘔吐等の初期症状に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.4 本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状の注意深い観察と定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.5 本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.6 本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.7 本剤投与後に発現するおそれのある筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、筋関連の症状や臨床検査値の異常に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。
8.8 本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。

承認審査の過程で「1 型糖尿病」、「重症筋無力症」及び「Infusion reaction」の記載は削除した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1 参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。他の CTLA-4 阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒト IgG2 は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。［9.4 参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG2 は母乳中に移行することが知られている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（設定根拠）

9.1.1 本剤は免疫系に影響を及ぼすため、自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者では、自己免疫疾患の増悪あるいは免疫関連の副作用が発現又は増悪する可能性があることから設定した。

9.1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の合併又は既往のある患者では、本剤とデュルバルマブの併用投与後に重篤な間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪する可能性があり、本剤の投与に際して十分に注意する必要があることから設定した。

9.4 妊娠する可能性のある婦人に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与後の避妊について注意する必要があることから設定した。

9.5 類薬の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されているため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることから設定した。

9.6 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、一般的にヒト IgG2 は乳汁へ移行することが知られていることから設定した。

9.7 本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

9.8 臨床試験の結果、高齢者における用量調節の必要性は認められなかったものの、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられることから設定した。

承認審査の過程で間質性肺疾患に関する注意喚起を 9.1.2 項に、類薬の生殖発生毒性試験からの報告を 9.5 項に追記のうえ修正した。9.6 項の「及び乳児への影響」は削除した。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（3.2%）［1.2、8.2、9.1.2 参照］
11.1.2 大腸炎（3.3%）、重度の下痢（2.1%）、消化管穿孔（0.1%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［8.3 参照］
11.1.3 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（10.7%）、甲状腺機能亢進症（8.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.4 副腎機能障害
副腎機能不全（1.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.5 下垂体機能障害
下垂体機能低下症（1.0%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.6 肝機能障害、肝炎
AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（10.7%）、肝炎（4.7%）があらわれることがある。［8.5 参照］
11.1.7 腎障害
尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）、腎炎（0.7%）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］
11.1.8 筋炎（0.8%）［8.7 参照］
11.1.9 心筋炎（0.4%）［8.8 参照］
11.1.10 膵炎（1.5%）
11.1.11 脳炎（0.1%）
11.1.12-Infusion reaction（2.6%）
本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
11.1.13 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）等があらわれることがある。重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。また、類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。
11.1.14 神経障害
末梢性ニューロパチー（0.6%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹（21.6%）、そう痒症		皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	

口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎）、口腔感染
内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器	下痢	腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

（設定根拠）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項には、本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。

承認審査の過程で「消化管穿孔」、「重度の皮膚障害」及び「神経障害」を「重大な副作用」に追記し、注意喚起することとした。なお、「1 型糖尿病」、「重症筋無力症」及び「免疫性血小板減少性紫斑病」の記載は削除した。

各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）及び国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）の結果について本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象から集計した。

それぞれの試験において報告がなく、他の臨床試験等で報告された事象については、「頻度不明」とした。

14.適用上の注意
14.1.1 本剤のバイアルは 1 回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
14.1.2 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。
14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 0.1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では 28 日以内、室温保存では 48 時間以内に投与を開始すること。
14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22μm インラインフィルターを使用して点滴静注すること。
14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

（設定根拠）

本剤は抗体製剤であることから、調製時及び投与時における取扱い上の注意を類薬の使用上の注意を参考に、CCDS に基づき設定した。

本剤は抗体製剤であることから、激しい振盪や攪拌による微粒子形成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、類薬の使用上の注意を参考に、CCDS に基づき設定した。

なお、承認審査の過程において「14.1.6 バイアルから薬剤を抜き取った後は、元のバイアルに戻さないこと。」の記載は削除した。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

（設定根拠）

抗体の安全性への潜在的影響や臨床的に意味のある薬物動態への影響は確認されていないが、本剤の国内外の臨床試験において本剤に対する抗体産生が報告されたことから設定した。

1.8.4　添付文書（案）

JDO-1.0

2022年11月作成

最新の添付文書を参照すること

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
トレメリムマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：4年

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

イジュド®点滴静注25mg
イジュド®点滴静注300mg
IMJUDO® Injection 25mg・300mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	点滴静注25mg	点滴静注300mg
承認番号		
販売開始	yyyy-mm	

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イジュド点滴静注25mg	イジュド点滴静注300mg
有効成分	1バイアル（1.25mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）25mg	1バイアル（15mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）300mg
添加剤	1バイアル（1.25mL）中L-ヒスチジン 1mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4mg、トレハロース水和物 105mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.1mg、ポリソルベート80 0.3mg	1バイアル（15mL）中L-ヒスチジン 10mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 49mg、トレハロース水和物 1260mg、エデト酸ナトリウム水和物 1.5mg、ポリソルベート80 3mg

本剤は、遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。セルバンク構築時にウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	イジュド点滴静注25mg	イジュド点滴静注300mg
性状	無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
〈イジュド点滴静注300mg〉
○切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
イジュド点滴静注25mg	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。
イジュド点滴静注300mg	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度※	処置
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	AST若しくはALTがベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTがベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2又は3の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade2の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade4の場合 ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)又は中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く)	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

※：GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03に準じる。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛・悪心・嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.2参照]

8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]

8.5 肝機能障害・肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.7 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。他のCTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験(妊娠カニクイザル)において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒトIgG2は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG2は母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(3.2%)[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 大腸炎(3.3%)、**重度の下痢**(2.1%)、**消化管穿孔**(0.1%)

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。[8.3参照]

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(10.7%)、甲状腺機能亢進症(8.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全(1.7%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症(1.0%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.6 肝機能障害、肝炎

AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(10.7%)、肝炎(4.7%)があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 腎障害

尿細管間質性腎炎(頻度不明)、糸球体腎炎(頻度不明)、腎炎(0.7%)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 筋炎(0.8%)[8.7参照]

11.1.9 心筋炎(0.4%)[8.8参照]

11.1.10 膵炎(1.5%)

11.1.11 脳炎(0.1%)

11.1.12 Infusion reaction(2.6%)

本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

11.1.13 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%)等があらわれることがある。重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。また、類天疱瘡(0.1%)があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。

11.1.14 神経障害

末梢性ニューロパチー(0.6%)、多発ニューロパチー(0.3%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹(21.6%)、そう痒症		皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	
口腔内			口腔カンジダ	歯周病(歯肉炎)、口腔感染
内分泌		TSH上昇、TSH低下		
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器	下痢	腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を0.1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では28日以内、室温保存では48時間以内に投与を開始すること。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルターを使用して点滴静注すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

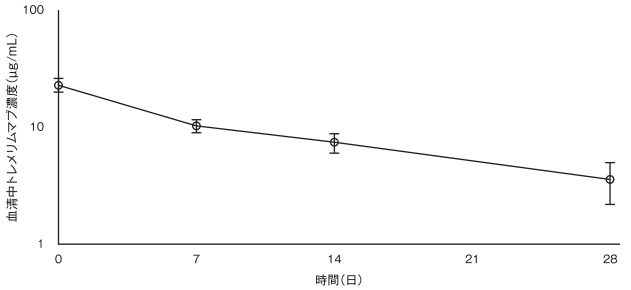
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

第I相試験(D4880C00010試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1500mgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであ

る[1]。



n=6、算術平均値±標準偏差

C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}28}$（day·μg/mL）	T_{max}（day）
22.9（14.2%）	239（15.9%）	0.044（0.042，0.047）

n=6、幾何平均値（変動係数%）を示す。T_{max}は中央値（最小値、最大値）を示す。

国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）で切除不能な肝細胞癌患者に本剤300mg及びデュルバルマブ1500mgを1日目に、さらに4週後からデュルバルマブ1500mgを4週間間隔で反復点滴静注したときの本剤の血清中濃度を示す（日本人を含む）[2]。

評価時点	血清中濃度（μg/mL）幾何平均値（例数、変動係数%）
投与終了時	78.0（n=379，117.2%）
投与4週後	10.7（n=221，84.7%）
投与12週後	1.3（n=113，156.5%）

16.1.2 反復投与

国際共同第III相試験（POSEIDON試験）で切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤75mgを3週間間隔で反復点滴静注（併用療法としてデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法を投与）したときの本剤の血清中濃度を示す（日本人を含む）[3]。

評価時点	血清中濃度（μg/mL）幾何平均値（例数、変動係数%）
初回投与後	23.17（n=294，65.62%）
3週目（投与前）	4.16（n=285，80.83%）
12週目（投与前）	7.82（n=183，75.68%）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第III相試験（POSEIDON試験）

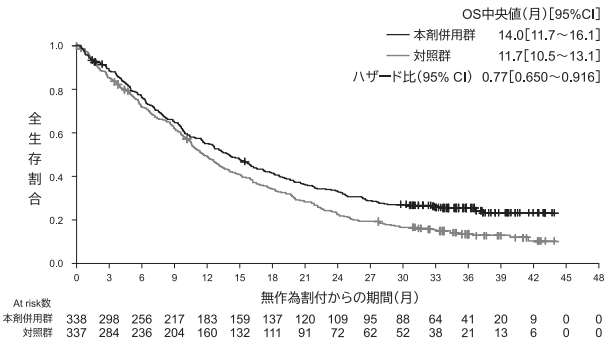
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注1)]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）675例（本剤[注2)]＋デュルバルマブ[注2)]＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注3)]［本剤併用群338例］、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注3)]単独［対照群337例］）（日本人49例［本剤併用群21例、対照群28例］を含む）を対象に、本剤、デュルバルマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[3]。

全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（536件のイベント）の結果は、本剤併用群で14.0［11.7～16.1］カ月、対照群で11.7［10.5～13.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.77［0.650～0.916］、p=0.00304［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.00797］、2021年3月12日データカットオフ）。

注1）体重30kg超であり、*EGFR*遺伝子変異陰性かつ*ALK*融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又は*KRAS*遺伝子変異陽性の患者は*EGFR*遺伝子変異及び*ALK*融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

注2）本剤75mg及びデュルバルマブ1,500mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目からデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目に本剤75mgを1回投与した。

注3）3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1、8、15日目に100mg/m²を投与）＋カルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）、②ゲムシタビン（第1、8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m²）維持療法（本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与）に移行した。



本剤併用群で治験薬が投与された330例（日本人20例を含む）中321例（97.3%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）及び下痢71例（21.5%）であった。

〈切除不能な肝細胞癌〉

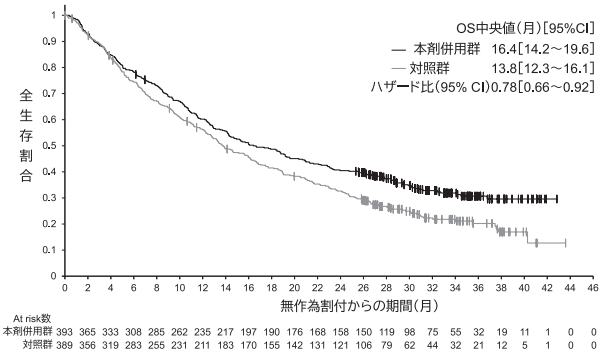
17.1.2 国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者[注4)]（ECOG Performance Status 0又は1）782例（本剤＋デュルバルマブ[注5)]［本剤併用群393例］、ソラフェニブ群［対照群389例］）（日本人63例［本剤併用群34例、対照群29例］を含む）を対象に、本剤とデュルバルマブを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[4]。

主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（556件のイベント）は、本剤併用群で16.4［14.2～19.6］カ月、対照群で13.8［12.3～16.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.78［0.66～0.92］、p=0.0035［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0398］、2021年8月27日データカットオフ）。

注4）局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注5）本剤300mg及びデュルバルマブ1,500mgを1回、その後4週間の間隔を空けてデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与した。



本剤併用群で治験薬が投与された388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、そう痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、悪心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、がん抗原

特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

有効成分に関する理化学的知見のセクションのタイトル

一般的名称

トレメリムマブ(遺伝子組換え)(Tremelimumab(Genetical Recombination))(JAN)

本質

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。トレメリムマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈イジュド点滴静注25mg〉

1.25mL[1バイアル]

〈イジュド点滴静注300mg〉

15mL[1バイアル]

23. 主要文献

1)社内資料：国内第I相試験(2022年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.x)

2)社内資料：国際共同第III相HIMALAYA試験(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.x)

3)社内資料：国際共同第III相POSEIDON試験(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.x)

4)Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-12.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI630_01

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
トレメリムマブ
版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

一般的名称（JAN）は、平成 28 年 7 月 5 日付薬生薬審発 0705 第 3 号により通知された。

（日本名）：トレメリムマブ（遺伝子組換え）

（英名）：Tremelimumab (Genetical Recombination)

1.9.2　INN

国際一般名（INN）は、tremelimumab として Recommended INN：List 59（WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008）に収載された。

1.9.3　化学名

（日本名）：

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ 2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

（英名）：

Tremelimumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Tremelimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tremelimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>切除不能な肝細胞癌</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td><切除不能な肝細胞癌>
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の投与量は 4mg/kg（体重）とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>イジュド点滴静注 25mg は 1 バイアル（1.25mL）中、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として 25mg を含有する
イジュド点滴静注 300mg は 1 バイアル（15mL）中、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として 300mg を含有する</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>雌雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>10</td><td>10 超</td></tr>
<tr><td>雌雄</td><td>静脈内 [b]</td><td>0, 10, 30, 100</td><td>100 超</td></tr>
</table>
a: GLP 非適用、b: GLP 適用

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>1 カ月間
(週 1 回) [a]</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 5, 15, 50</td><td>5</td><td>下痢又は軟便，肝臓門脈周囲の単核細胞浸潤，脾臓及び腸間膜リンパ節のリンパ組織過形成</td></tr>
<tr><td>6 カ月間
(週 1 回) [a]</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 5, 15, 50</td><td>5 未満</td><td>下痢，皮膚病変，単核細胞浸潤及び炎症（多臓器），末梢リンパ節のリンパ組織過形成，甲状腺の萎縮</td></tr>
</table>
a: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）で本剤+デュルバルマブが投与された 388 例（うち日本人患者 34 例）中 294 例（75.8%）*
*本剤又はデュルバルマブのどちらかに因果関係がある事象
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>発疹</td><td>76 例（19.6%）</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>66 例（17.0%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>64 例（16.5%）</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>42 例（10.8%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

L 鎖

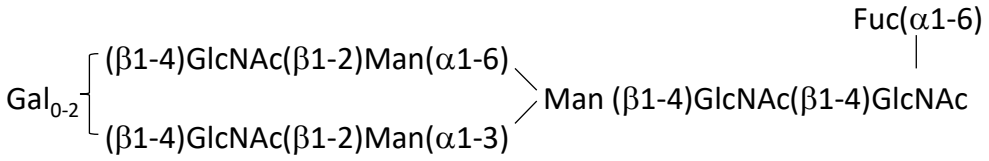
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
RGATLYYYYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C214 – H 鎖 C227，H 鎖 C139 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231，H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	トレメリムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	イジュド点滴静注 25 mg イジュド点滴静注 300 mg
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・効果：	＜イジュド点滴静注 25 mg＞ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 ＜イジュド点滴静注 300 mg＞ 切除不能な肝細胞癌
用法・用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。 ＜切除不能な肝細胞癌＞ デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の投与量は 4mg/kg（体重）とする。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウスミエローマ（NS0）細胞、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼイン由来ペプトン（ウシ乳由来）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、■その他（BSA：MCB の[redacted]培地の成分、カゼイン由来ペプトン：[redacted]培地成分の製造に使用）

原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	マウスミエローマ（NS0）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	トレメリムマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及び WCB は NS0 宿主細胞株より樹立し、動物由来成分不含培地に順化させたものである。 ICH Q5A ガイドラインに準じ、MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、汚染されていないことを確認した。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	ウシ血清アルブミン（BSA）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（MCB の[redacted]培地の成分）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の要件及び「ウシ等由来原材料を使用した医薬品，医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号/薬食安発第 0801001 号）に示される安全性確保の目安を満たしていることを確認した。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	カゼイン由来ペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（[redacted]培地成分の製造に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	カゼイン由来ペプトンはヒトの食用に適したニュージーランドのウシの乳に由来し、生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に基づく低リスク原料に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙2参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

細胞融解、接種拡大培養
↓
種培養
↓
本培養
↓
ハーベスト
↓
[redacted]
↓
[redacted]クロマトグラフィー
[操作条件]
・カラム高：[redacted] cm
・タンパク質負荷量：[redacted] g/L
・線速度：[redacted] cm/hr
↓
[redacted]ウイルス不活化（[redacted]処理によるウイルスの不活化）
[操作条件]
・[redacted]処理の[redacted]：[redacted]～[redacted]
・[redacted]処理時間：[redacted]～[redacted]分間
・[redacted]処理温度：[redacted]～[redacted]℃
↓
[redacted]クロマトグラフィー
[操作条件]
・カラム高：[redacted] cm
・タンパク質負荷量：[redacted] g/L
・線速度：[redacted] cm/hr
・導電率：[redacted] mS/cm
↓
[redacted]及び[redacted]
↓
ウイルス除去ろ過（ウイルス除去膜によるろ過）
[操作条件]
・差圧：[redacted] bar
・総負荷量：[redacted] L/m^{2}以下
・フィルター孔径：[redacted] μm
・[redacted]℃での保持時間：[redacted]時間以内
[工程内管理試験]
・金コロイド除去試験：[redacted]
↓

[redacted]クロマトグラフィー

[操作条件]
- カラム高：[redacted] cm
- タンパク質負荷量：[redacted] g/L 以下
- 線速度：[redacted] cm/hr
- [redacted]℃ での保持時間（[redacted]）：[redacted] 時間以内

↓

薬液調製

↓

凍結、保存及び融解（原薬を凍結保存する場合）

↓

充塡

↓

試験及び保管

別紙 2：ウイルスクリアランス試験

[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び[redacted]クロマトグラフィーにおけるウイルス不活化及び除去結果の要約を表 1 に示す。

表 1　[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び[redacted]クロマトグラフィーにおけるウイルス不活化及び除去結果の要約

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted] Chromatography	[redacted]			
[redacted] Treatment [a]				
[redacted] Chromatography				
Virus Filtration				
[redacted] Chromatography				
Cumulative LRV	≥ 15.66	≥ 12.78	≥ 11.55	≥ 16.49

LRV = $\log_{10}$ reduction value; [redacted] = [redacted]

a　Reported based on the worst case combination of [redacted].

b　ウイルス除去ろ過工程について、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が、[redacted] は、それぞれ[redacted]、[redacted] 及び[redacted] となる。

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品及び標準物質	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1	AstraZeneca	製造施設及び設備 Vetter	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.1	AstraZeneca	製造施設及び設備 Boehringer Ingelheim	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）							
3.2.A.2	AstraZeneca	外来性感染性物質の安全性評価- 非ウイルス性感染性物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2	AstraZeneca	外来性感染性物質の安全性評価- 内在性及び外来性ウイルス	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	[redacted]	Selectivity Of CP-675,206 Relative To CTLA4 Binding	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.2	[redacted]	Binding Of CP-675,206 To Activated T Cells Or Lymphocytes	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.3	[redacted]	Comparison Of CP-675,206 Binding Affinities To Recombinant Human And Recombinant Cynomolgus Monkey CTLA4-Ig Using Biacore Technology	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	[redacted]	Inhibition Of CTLA4 Binding To B7 By CP-675,206	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	[redacted]	Enhancement Of IL-2 And IFN-γ Production By CP-675,206 In Human T Cell Blasts Stimulated With Raji Cells	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	[redacted]	B7 Dependence Of The SEA Superantigen Assay	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Human PBMC Or Blood Cultures	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Human PBMC Or Blood Cultures From Cancer Patients	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Cynomolgus Monkey Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.1.10	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Suppression Of CD4+CD25- T Cells By Human T Regulatory Cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	[redacted]	Activity Of Plate-Bound CP-675,206	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.12	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Spontaneously Induced Cytokine Release In Human Whole Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.13	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Platelet Counts In An In Vitro Human Whole Blood Assay	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	[redacted]	Binding Of CP-675,206 To Human Or Cynomolgus Monkey Fc Receptors	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.15	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity In Naïve And Activated Human T Cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.16	Astrazeneca	In Vitro Assessment of MEDI4736/tremelimumab-mediated Cytokine Release in Human Whole Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.17	[redacted]	A Murine CTLA4 Monoclonal Antibody (9H10) Inhibits The Growth Of A Murine Fibrosarcoma In Mice	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.18	Astrazeneca	Activity of Tremelimumab Murine Surrogate as Monotherapy or in Combination with Anti-mouse Programmed Cell Death Ligand-1 in Mouse Syngeneic Tumor Models	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.2	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.4	[redacted]	Validation of ELISA for anti-CP-675,206 antibodies in monkey plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.5	[redacted]	Validation of ELISA for anti-CP-675,206 neutralizing antibodies in monkey plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	[redacted]	Monkey single IV dose PK-1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.2	[redacted]	Monkey single IV dose PK-2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.3	[redacted]	Monkey single SC dose PK	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.4	[redacted]	Monkey single IV dose TK	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.5	[redacted]	Monkey 1-month repeat IV dose TK	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	[redacted]	Monkey Single-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	[redacted]	Monkey Single-Dose Toxicity	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	[redacted]	Monkey 1-month Repeat-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	[redacted]	Monkey 6-month Repeat-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原生試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	[redacted]	Monkey Embryo-fetal Development	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	[redacted]	Human Tissue Cross Reactivity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	[redacted]	Monkey Tissue Cross Reactivity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Amendment 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	MedImmune	(CTVR-0150) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.6	[redacted]	(EWZ2) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Report Reissue	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	(EWZ5) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[redacted]	(EWZ7) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	[redacted]	(RCQK2) Method Validation for Neutralizing Antibodies Against tremelimumab	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-001) Screening Cutpoint Factor Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-002) Confirmatory Cutpoint Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-003) Screening Cutpoint Factors for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay Amendment 1	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-005) Disease Population Cutpoints for the MSD ECL Anti-Trmelimumab Neutralizing Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	[redacted]	(186532) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.17	[redacted]	(119-C1113-17-0070) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	AstraZeneca	(CTBR-0248) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	[redacted]	(6318) Bioanalytical Report in D4880C00010 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	[redacted]	(5651) Bioanalytical Report in D4880C00010 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	[redacted]	(5276) Bioanalytical Report in D4190C00006 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	[redacted]	(5277) Bioanalytical Report in D4190C00006 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.1	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.2	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.3	[redacted]	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.4	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Amendment 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.5	[redacted]	(EWZ2) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Report Reissue	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.6	[redacted]	(EWZ5) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
nsclc5.3.1.4.7	[redacted]	(EWZ7) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.8	[redacted]	(RCQK2) Method Validation for Neutralizing Antibodies Against tremelimumab	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.9	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-001) Screening Cutpoint Factor Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.10	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-002) Confirmatory Cutpoint Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.11	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-003) Screening Cutpoint Factors for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.12	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.13	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay Amendment 1	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.14	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-005) Disease Population Cutpoints for the MSD ECL Anti-Trmelimumab Neutralizing Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Population PK ERES Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
nsclc5.3.3.5.1	[redacted]	Population PK Study Reports	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	HIMALAYA試験 治験総括報告書（D419CC00002）	2017.10- 2021.08	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.1	AstraZeneca	D419MC00004試験 治験総括報告書 DCO1	2017.06- 2019.07	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.2	AstraZeneca	D419MC00004試験 治験総括報告書 DCO2	2017.06- 2021.03	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.3	AstraZeneca	D419AC00001（MYSTIC）試験 治験総括報告書	2015.[redacted]- 2018.10	国内/海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.5.1.4	AstraZeneca	D419AC00003（NEPTUNE）試験 治験総括報告書	2015.11- 2019.06	国内/海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D4190C00022試験 治験総括報告書	2015.10- 2020.11	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	AstraZeneca	D4880C00010試験 治験総括報告書	2014.05- 2017.[redacted]	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3	AstraZeneca	D4190C00006試験 治験総括報告書	2013.10- 2019.11	海外	社内資料	参考	有
nsclc5.3.5. 2.1	AstraZeneca	D4880C00010試験 治験総括報告書	2014.05- 20[redacted]	国内	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5. 2.2	AstraZeneca	D4190C00006試験 治験総括報告書	2013.10- 2019.09	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	HIMALAYA Japanese subpopulation output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Study 22 Japanese subpopulation output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.3	AstraZeneca	ISS Japanese Output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.4	AstraZeneca	ISS Overall Output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.5	AstraZeneca	HIMALAYA ISI report	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.6	AstraZeneca	Summary of Clinical Efficacy - Supplementary Outputs	–	–	社内資料	–	無
nsclc5.3.5. 3.1	AstraZeneca	Integrated Summary of Immunogenicity Poseidon NSCLC	–	–	社内資料	–	無
nsclc5.3.5. 3.2	AstraZeneca	Integrated Summary of Safety	–	–	社内資料	–	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.5.4　その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
nsclc5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
nsclc5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
nsclc5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
nsclc5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.4　参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							